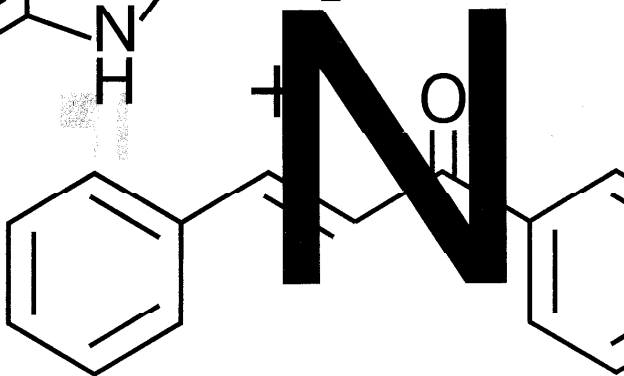
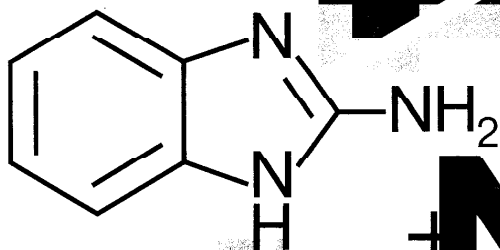


С.М.Десенко
В.Д.Орлов

АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ АРОМАТИЧЕСКИХ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КЕТОНОВ



УДК 547

Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов — Харьков: Фолио, 1998. — 148 с. ISBN 966-03-0518-4.

В монографии обобщен теоретический и экспериментальный материал по применению ароматических α,β -непредельных кетонов в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений. Проанализированы особенности строения и химического поведения частично гидрированных азагетероциклических систем.

Для преподавателей, научных работников и студентов, специализирующихся в области химии гетероциклических соединений.

Табл. 4. Библиогр.: 260 назв.

Рецензент:

А.М. Каратеев, доктор хим. наук,
профессор Харьковского политехнического
университета

Д 1705000000 — 206 Без объявл.

98

ISBN 966-03-0518-4

© С.М.Десенко, В.Д.Орлов, 1998

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние 15-20 лет заметно вырос интерес к химии дигидропроизводных азагетероциклов. Это вызвано, во-первых, той исключительной ролью, которую представители этого класса играют в биоэнергетике организма, разнообразными видами физиологической активности, определяющими высокую практическую значимость исследований в данном направлении. С другой стороны, дигидрогетероциклические системы интересны с точки зрения таких "классических" вопросов теоретической органической химии как реакционная способность, таутомерия, конформационный анализ и особенности электронного строения дигидроароматических систем. Характер этих проблем существенно отличается от такового в гетероароматических молекулах, с одной стороны, и в насыщенных гетероциклах — с другой, и их решение часто приводит к интересным, подчас неожиданным результатам. Исходя из вышесказанного, понятным становится интерес к разработке и обобщению методов синтеза дигидроазогетероциклов.

К одним из наиболее употребимых, общезначимых и в чем-то даже уникальных подходов к синтезу дигидроазагетероциклических систем относятся циклоконденсации на основе α,β -непредельных кетонов. Это вызвано как высокой реакционной способностью этих соединений, так и региоселективностью процессов гетероциклизации с их участием. Последнее выгодно отличает ненасыщенные карбонильные соединения от их синтонных аналогов — β -дикарбонильных соединений, взаимодействие несимметричных представителей которых с бинуклеофильными частицами, чаще всего, приводит к образованию смеси региоизомерных гетероциклических продуктов реакции.

Химии 1,3-диарилзамещенных пропенонов (халконов), в том числе и некоторым их реакциям гетероциклизации, посвящена моно-графия индийского ученого Д. Дхара [1]. Однако, вопросы синтеза азагетероциклов на основе халконов в данной работе рассматриваются лишь эпизодически, что вполне понятно, учитывая время написания монографии (1981. г), тогда как значительная часть исследований в этом направлении выполнена позднее. Некоторые аспекты использования непредельных кетонов в синтезе азагетероциклов освещены и в других обобщающих работах, посвященных методам получения отдельных классов гетероциклических веществ [2,3]. Естественно, что эти отдельные данные не могут служить основой для каких либо обобщений по вопросам химии именно еноновых систем.

Основной целью данной работы и явилась попытка систематизации и обобщения имеющихся в литературе данных по использованию ароматических непредельных кетонов в синтезе трех и пяти- (глава 1), шести- (глава 2), а также семичленных (глава 3) гетероциклов. Конкретные примеры таких гетероциклизаций вместе с методиками синтеза ряда исходных непредельных кетонов и бифункциональных аминов приведены в приложении.

Значительную часть работы мы уделили анализу особенностей строения и химических свойств образующихся соединений. При этом нами учитывались уже имеющиеся по отдельным группам этих веществ обобщающие работы, такие как обзоры А. Саусиньша и Г. Дубура [4, 5], В. Вайса и Х. Ван-дер-Пласа [6], посвященные химии дигидразинов, обзор А. Лсваи [7], рассматривающий вопросы синтеза пиразолинов. Мы попытались обобщить имеющиеся в этих обзорах результаты, дополнить их данными других, более частных работ (например, по химии дигидродиазепинов, аннелированных азиридинов, по особенностям пространственного и электронного строения дигидроазогетероциклов, т.е. по вопросам, которые к моменту написания монографии еще не дождались опубликованных обобщенных сообщений). Результаты этих попыток выносятся на суд читателя.

Мы признательны всем сотрудникам кафедры органической химии Харьковского государственного университета, принявшим участие в подготовке данной работы к печати, а также А.С. Кора-

новскому и А.В. Красовицкому за существенную помощь в ее издании.

Монография подготовлена при частичной финансовой помощи Международной Соросовской программы поддержки образования в области точных наук Международного фонда “Возрождение” (грант № АРУ 073028).

Все замечания и пожелания читателей будут приняты нами с благодарностью.

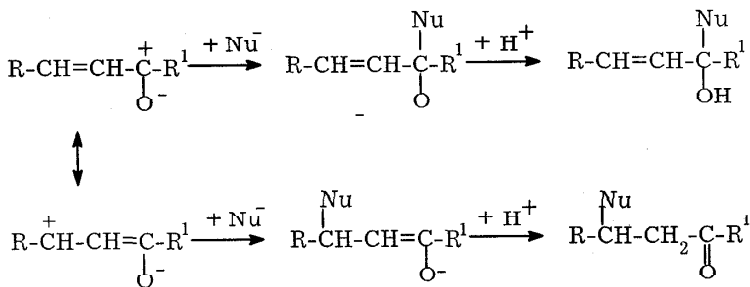
Авторы

ВВЕДЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КЕТОНОВ КАК БИЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ ЧАСТИЦ

“...Халкон неисчерпаем как и атом...”
(Из фольклора КОРУ ХГУ)

Широкие возможности использования непредельных кетонов в синтезе гетероциклов связаны, в первую очередь, с наличием в молекулах этих соединений двух электрофильных центров. Вследствие делокализации электронной плотности в системе $C=C-C=O$ непредельные карбонильные соединения ведут себя как амбидентные электрофилы и присоединение нуклеофильных частиц к этим соединениям может осуществляться по двум направлениям: с атакой по атому углерода карбонильной группы (1,2-присоединение) либо по β -углеродному атому (1,4-присоединение).



Вопросам амбидентного взаимодействия енонов и еналей с SH -кислотами посвящен обзор [8]. При этом относительная реакционная способность карбанионов в реакциях 1,2- и 1,4-присоединения рассматривалась с позиций теории возмущения

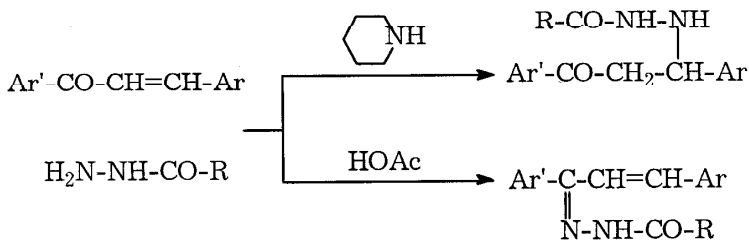
молекулярных орбиталей [9]. В рамках этой теории, с учетом электронного строения енонового фрагмента (максимальный положительный эффективный заряд на карбонильном углероде, максимальная локализация НСМО — при β -углеродном атоме [10, 11]), присоединение по группе $C=O$ идет под зарядовым контролем, а 1,4-присоединение — под орбитальным. Как следствие, при прочих равных условиях, процессу присоединения нуклеофила по карбонильной группе благоприятствует локализация заряда на нуклеофильном центре, понижение энергии высшей занятой молекулярной орбитали. Наоборот, увеличение степени делокализации заряда, повышение уровня ВЗМО нуклеофила способствуют протеканию орбитально-контролируемого 1,4-присоединения [8, 12].

Существенное различие природы двух электрофильных центров енонов отражается в высокой региоселективности реакций этих веществ как с моно-, так и с бинуклеофилами. Это выгодно отличает непредельные кетоны от многих других биелектрофильных соединений (например β -дикетонов), однако использование этого преимущества требует выявления и систематизации факторов, определяющих основную (а зачастую и единственную) направленность взаимодействия. Конкретные примеры влияния природы субстратов и условий реакций на их направление рассмотрены ниже.

Необходимо отметить, что халкону и его производным, по сравнению с алифатическими енонами и, особенно, еналями, более свойственно 1,4-присоединение, чем конденсация с участием карбонильного углерода. В частности, известно [1, 13], что как с ароматическими аминами, так и со вторичными аминами типа пиперидина, халкон и его замещенные образуют исключительно β -аддукты. Однако, взаимодействие непредельных кетонов с производными гидразина и гидроксиламина протекает на первой стадии по карбонильной группе [7, 14-16]. Это явление чаще всего связывают с повышением нуклеофильности производных гидразина и гидроксиламина, обусловленным наличием неподеленной электронной пары у соседнего по отношению к реакционному центру атома — так называемым α -эффектом [17]. Однако, связь наблюдаемого явления исключительно с этим эффектом, на наш взгляд, вызывает серьезные сомнения. Во-первых, повышенную нуклеофильность к карбонильным соединениям сохраняют и N-ами-

нозамещенные гетероциклы, в которых α -электронная пара включена в гетероароматическую систему и с π -электронами аминогруппы не взаимодействует [18]. Во-вторых, природа α -эф-фекта связывается с повышением уровня ВЗМО нуклеофила, вызванного взаимодействием двух р-орбиталей соседних атомов азота [17]. Тогда, в соответствии с [8], в реакциях производных гидразина и гидроксилamina с непредельными кетонами должно наблюдаться относительное повышение способности к орбитально-контролируемому 1,4-присоединению, тогда как в действительности наблюдается противоположное явление.

В некоторых случаях направление взаимодействия нуклеофила с непредельными кетонами может зависеть от условий проведения реакции. Так, зависимость направленности взаимодействия халкона с гидразидами органических кислот от кислотности среды отмечалась авторами [19]. При этом в условиях кислотного катализа происходила конденсация гидразида по карбонильной группе халкона. Осуществление же реакции в пиперидине привело исключительно к β -аддукту:



Аналогичное влияние кислотности среды на направление взаимодействия может наблюдаться и в реакциях непредельных кетонов с бинуклеофилами: в этих случаях кислотность среды иногда определяет какая из стадий (β -присоединение либо конденсация кето- и аминогрупп) является первичной [20].

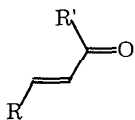
Вопросам механизмов β -аминирования ароматических непредельных кетонов посвящен целый ряд сообщений [14, 21]. Систематизируя имеющиеся в литературе данные, следует отметить многостадийность этого процесса и его высокую чувствительность

как к природе компонент, так и к условиям проведения реакций. Существенное влияние микропримесей, содержащихся в реакционной среде, на характер взаимодействия халконов с аминами отразилось, в частности, в противоречивых литературных данных о кинетике одних и тех же реакций [21].

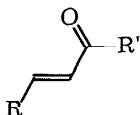
Многостадийность процесса присоединения аминов к халконам приводит к сложному и неоднозначному влиянию заместителей на их реакционную способность [14]. Отметим, например, резкое снижение способности к β -аминированию 4-R-замещенных халкона, где $R = \text{NO}_2$ либо NMe_2 . Удовлетворительного объяснения это явление не получило.

При рассмотрении реакционной способности ароматических непредельных кетонов важна роль особенностей их стереохимического поведения. Следует, однако, сразу отметить, что литературные сведения по данному вопросу весьма ограничены, что связано, в первую очередь, с высокой скоростью изомеризационных процессов и конформационных переходов еноновых систем в условиях их взаимодействия с нуклеофилами.

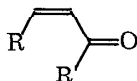
Непредельные кетоны могут иметь *транс*- либо *цис*- структуру с *S*-*цис*- либо *S*-*транс*- конформацией пропенонового фрагмента:



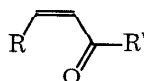
транс-
S-*транс*-



транс-
S-*цис*-



цис-
S-*транс*-



цис-
S-*цис*-

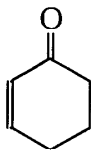
Цис-изомеры, как правило, менее устойчивы, чем *транс*-, и относительно легко изомеризуются в них, в том числе и под действием нуклеофилов [21, 22]. В случае взаимодействия с аминами скорость изомеризации достаточно велика [21] и в литературе отсутствуют данные о влиянии изомерного состава исходных веществ на строение продуктов реакции. Аналогичное явление наблюдается и при взаимодействии с участием бинуклеофилов.

Нами, в частности, установлена идентичность состава продуктов гетероциклизации *цис*- и *транс*-дibenзоилэтиленов с о-фенилендиамином. Тем не менее, в случае высокореакционноспособных реагентов и/или в условиях, предполагающих замедленную изомеризацию енонов, различие в химическом поведении *цис*- и *транс*-изомеров может стать экспериментально наблюдаемым. Отметим, например, случаи региоспецифического взаимодействия *цис*- и *транс*-изомеров халкона с фениллитием и диазометаном [23]. В первой из этих реакций *транс*-изомер дает 79 % 1,2- и 10 % 1,4-аддукта, тогда как *цис*-изомер — 7 и 87 % соответственно. В реакции с диазометаном *цис*-халкон образует пиразолин, *транс*- — неидентифицированный авторами [23] продукт. Примеры стереоспецифического взаимодействия с диазометаном изомерных эндоциклических непредельных кетонов рассмотрены в разделе 1.2. Различие в реакционной способности *цис*- и *транс*-изомеров халкона отмечалось также для реакций эпоксицирования и взаимодействия с NaHSO_3 [23]. В этой же работе отмечалась пониженная способность карбонильной группы *цис*-халкона к восстановлению борогидридом натрия. Наблюдаемые явления объяснялись авторами [23] с позиций стерической доступности атомов енонового фрагмента к атаке реагентов.

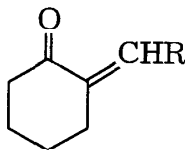
Конформационные особенности молекул α,β -непредельных кетонов несомненно также оказывают определенное влияние на их химическое поведение. Известно, что для непредельных альдегидов предпочтительной является *S-транс*-конформация енонового фрагмента, однако, с увеличением объема заместителя у карбонильной группы, равновесная концентрация *S-цис*-конформера растет и, в случае халконов, этот конформер уже является преобладающим. Это явление, несомненно, необходимо учитывать при сопоставлении **реакционной способности** непредельных карбонильных соединений разной природы. В то же время, энергетический барьер их конформационных превращений (для *S-цис* — *S-транс* перехода *транс*-халконов — 20–40 кДж/моль [24]) значительно ниже энергии активации большинства химических реакций. Таким образом, в соответствии с принципом Кертينا-Гаммета **направление** взаимодействия халконов (в растворах) не может непосредственно коррелировать с их конформационным составом. В твердой фазе конформационное равновесие “замо-

рожено” и известны две твердофазные реакции халконов, на направлении протекания которых явным образом сказываются их конформационные особенности. Так, в работе [25] показано, что *S-транс*-конформация молекул является одним из определяющих факторов при фотохимической циклизации 2'-нитрохалкона в индиго, так как именно в этой форме атомы кислорода нитрогруппы сближены с β -углеродным атомом. Второй случай — вошедший во многие учебники классический пример ассиметрического твердофазного синтеза — бромирование 4,4'-диметилхалкона. Молекула этого соединения отличается от молекул других *пара*-замещенных халконов значительной степенью акомпланарности, жестко фиксированной в кристаллах, бромирование которых парами брома протекает как ассиметрический синтез [26].

Влияние взаимной ориентации этиленового и карбонильного фрагментов на их реакционную способность значительно более выражено в циклических непредельных кетонах, где эта ориентация более или менее жестко фиксирована.



I



II

В литературе отсутствуют сведения о циклоконденсациях производных циклогексенона I с бинуклеофилами, в которых участвовали бы как карбонильный, так и β -углеродный реакционный центр енона (учитывая сильную стерическую напряженность потенциальных продуктов таких реакций, возможность их образования вообще представляется сомнительной). Образование гетероциклических продуктов становится возможным при активации стерически более доступного α -углеродного атома (например, в хинонах [27]). Арилиденциклогексапоны II с фиксированной *S-цис*-структурой вступают во взаимодействие с бинуклеофилами,

однако как их способность к взаимодействию, так и направление циклоконденсации могут сильно отличаться от поведения их ациклических аналогов (см. главы 1,3). Наблюдаемые явления, однако, не всегда определяются непосредственно *S-цис*-строением молекул **II**, так как их реакционная способность сильно зависит и от стереохимии циклического фрагмента [27].

ТРЕХ- И ПЯТИЧЛЕННЫЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ

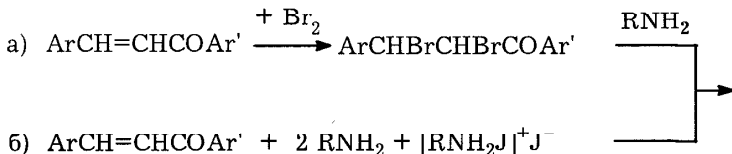
“...нет ничего более нового, чем хорошо исправленное старое...”

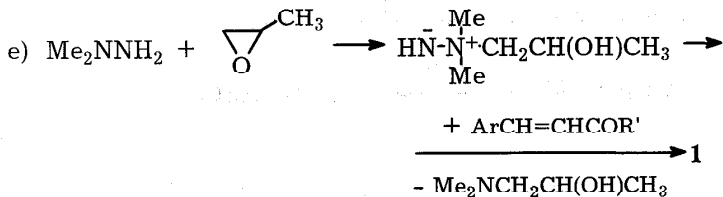
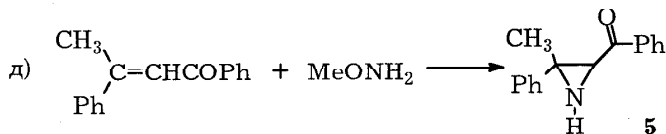
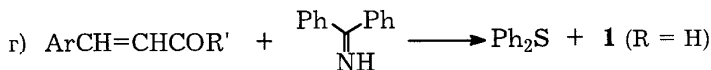
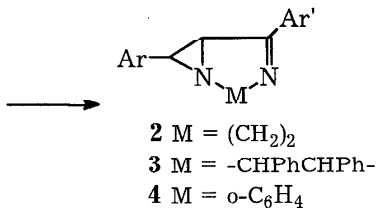
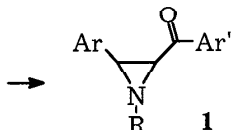
1.1. Азиридирилкетоны и их гетероаналоги

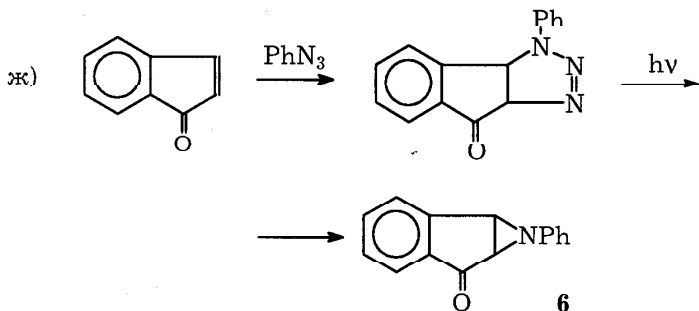
Методы получения производных азиридина на основе ароматических α,β -непредельных кетонов основаны на общих принципах формирования азиридинового цикла, присущих замещенным этиленам. К этим методам относятся, в первую очередь, реакции Гэбриэля [29] (“а”) — синтез через α,β -дигалогенпроизводные и Саутвика [30] (“б”) — образование азиридирилкетонов **1** непосредственно из непредельных карбонильных соединений действием аминов и комплекса иод-амин.

При наличии в молекуле вводимого в реакцию Гэбриэля аминопроизводного второго нуклеофильного центра (этилен- и *о*-фенилендиамины [31]) могут быть получены производные 1,4-диазабицикло[3.1.0]гепт-3-ена **2**, **3** и азиринохиноксалина **4** (реакция “в”). Данный метод синтеза гетероаннелированных азиридинов не носит, тем не менее, общего для бинуклеофильных компонент характера из-за наличия альтернативных направлений гетероциклизации (см., например, главу 3.).

Синтез азиридирилкетонов **1**, **5**, **6** из непредельных кетонов может быть осуществлен также действием дифенилсульфилимина (“г” [32]), либо метоксиаминна (“д” [33]), прямым иминированием с помощью аминоксидов (“е” [34]), а также через 1,3-диполярное присоединение азидов с последующей экструзией азота (“ж” [35]).

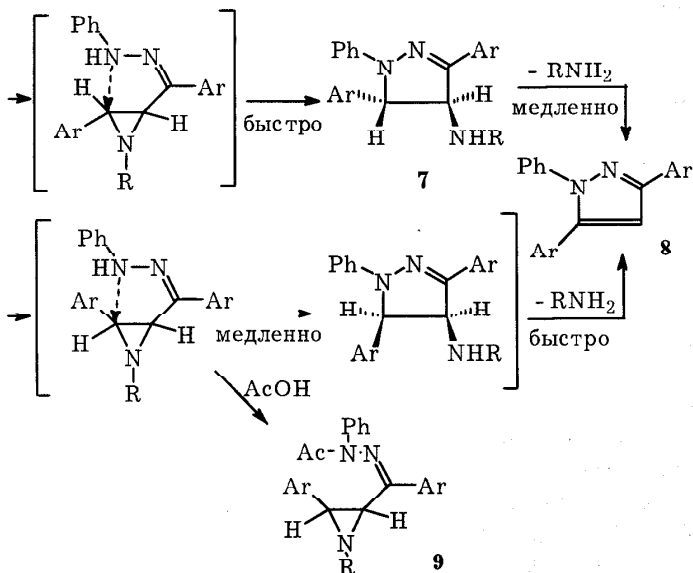
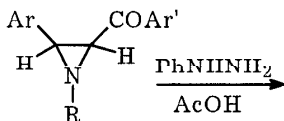






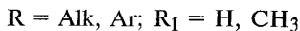
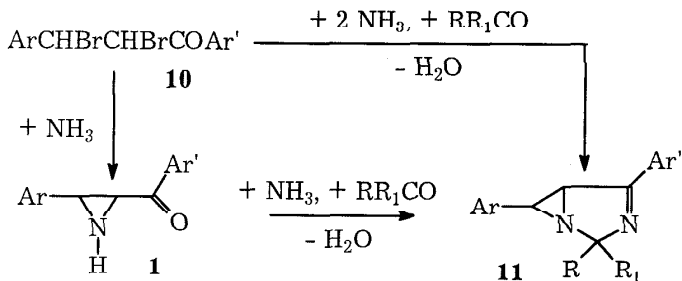
Стереохимия реакций "а" и "б" существенно зависит как от строения исходных соединений, так и условий взаимодействия. Установлено [36, 37], что повышению соотношения выходов *транс*-/*цис*- изомеров **1** способствует увеличение объема заместителя в β -положении исходного енона; рост объема N-заместителя приводит к противоположному явлению. Преимущественному образованию *цис*-азиридинилкетонов в реакции Гэбриеля способствует и использование на стадии взаимодействия халкондибромидов с аминами в качестве растворителя метанола вместо бензола. В реакции Саутвика наблюдается противоположный эффект среды. С более подробным анализом механизма и стереохимических особенностей реакций "а" и "б" можно познакомиться в [36, 37], однако, как отмечают сами авторы [37], предложенные модели не объясняют всех особенностей взаимодействия.

Благодаря наличию двух высокореакционноспособных фрагментов — азиридинового цикла и карбонильной группы, азиридинилкетоны характеризуются многообразием их химических превращений. Они способны вступать в реакции как вторичные амины, в реакции нуклеофильного либо электрофильного раскрытия цикла, взаимодействовать с биполярфилами, реагировать как карбонильные производные и т.д.. В настоящей работе мы считаем целесообразным привести только некоторые, более специфические реакции азиридинилкетонов, характеризующие их именно

$$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{COAr} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Ar} \quad \text{N} \\ | \\ \text{R} \end{array} \xrightarrow[\text{AcOH}]{\text{PhNHNH}_2}$$


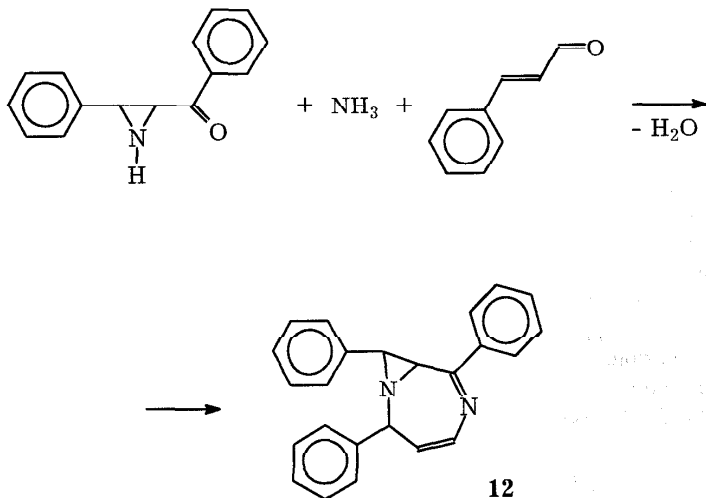
Поведение *цис*- и *транс*- изомеров **1** в этой реакции несколько отличается: на стадии нуклеофильной атаки азиридинового цикла более быстро реагирует *транс*-изомер, для другого же изомера эта стадия пространственно ингибирована близко расположенным *цис*-заместителем. Такое замедление стадии циклизации приводит к тому, что наряду с пиразолом **8**, образующимся из промежуточного аминопиразолина в результате быстрого *транс*-элиминирования, получается также побочный ацилгидразон **9**. В случае *транс*-азиридирилкетона наиболее медленной стадией оказывается уже *цис*-элиминирование RNH_2 , что позволяет в большинстве случаев выделять 4-алкиламинопиразолины **7** в индивидуальном виде.

Интересным примером гетероциклизации с участием как азиридинового фрагмента, так и карбонильной группы, является взаимодействие азиридирилкетонов с аммиаком и карбонильными соединениями [39, 40], приводящее к производным 1,3-диаза-бицикло[3.1.0]гекс-3-ена **11**:

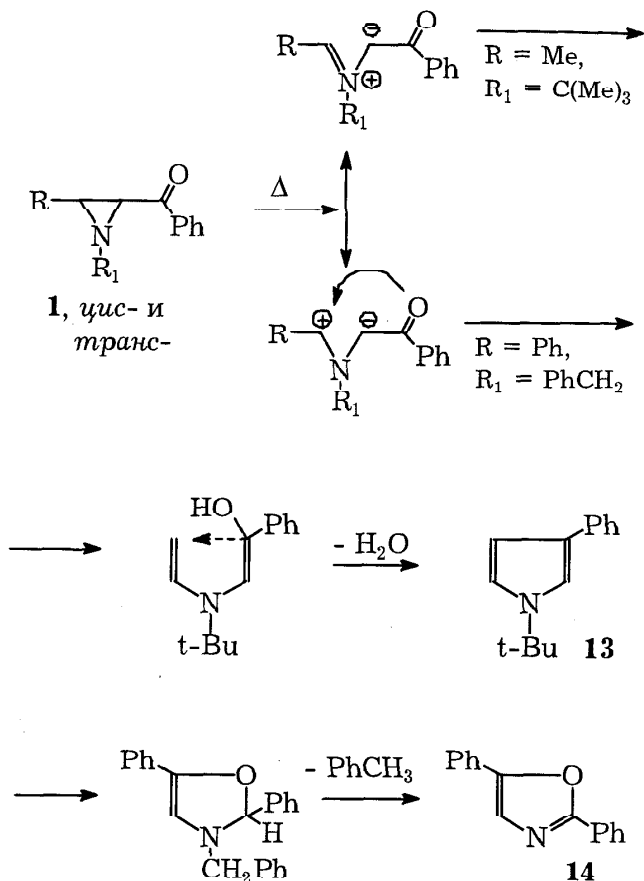


Так как сами азиридирилкетоны **1** легко образуются при действии аммиака на α,β -дигалогенкетоны, синтез соединений **11** может быть осуществлен непосредственно из халкондибромидов **10** [41].

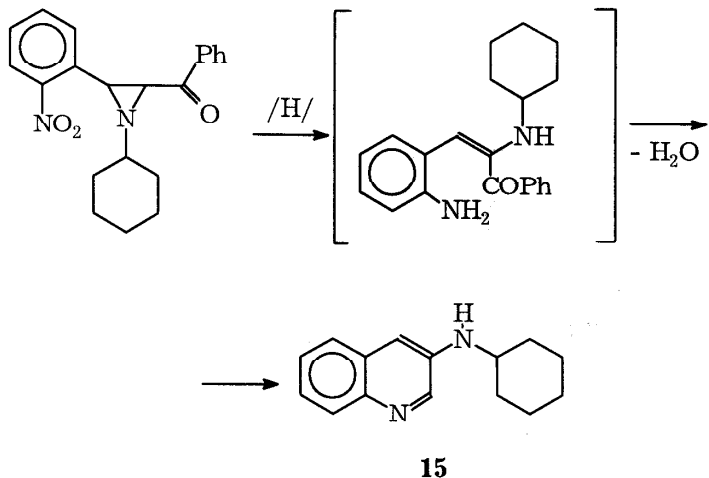
В реакции 3-бензоил-2-фенилазиридина с аммиаком и коричневым альдегидом авторами [42] получен 2,6,8-трифенил-1,5-диаза-бицикло[5.1.0]окта-3,5-диен **12**.



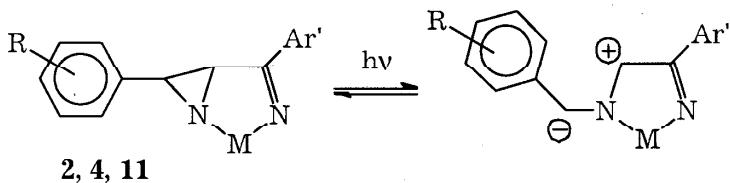
Наиболее широко изученным типом реакций азиридинов являются их превращения через термо- либо фотоиндуцируемый дипольный илид. Среди многочисленной библиографии этого вопроса отметим обзоры Падве [43] и Лоуна [44]; анализ реакций этого типа, не затрагивающих явным образом карбонильной группы, мы оставляем за рамками данной работы. В то же время, присутствие ароматического фрагмента в азометиновых илидах, полученных при раскрытии может приводить к тому, что в случае дипольрофилов с высокой энергией НСМО либо в отсутствии "внешнего" дипольрофила становится возможным протекание таких не совсем обычных реакций, как внутримолекулярное 1,3-дипольное присоединение [45]. Примерами таких превращений может служить термическая изомеризация ароилазиридинов в производное пиррола **13** [46] либо 2,5-дифенилоксазол **14** (в присутствии дифенилиодонийиодида) [47].



Частным примером синтеза азагетероциклов на основе азиридинилкетонов является и восстановительная циклизация 1-циклогексил 2-бензоил-3-(2-нитрофенил)азиридина в производное хинолина **15** [48].



Являясь фотоактивными соединениями, многие азиридилил-кетоны и их гетероаналоги проявляют фотохромные свойства. Наиболее интересными в этом плане, на наш взгляд, являются их би-(три-)циклические производные **2**, **4**, **11** [40, 49], обратимый твердофазный фотохромизм которых связан с образованием при облучении окрашенных биполярных форм.

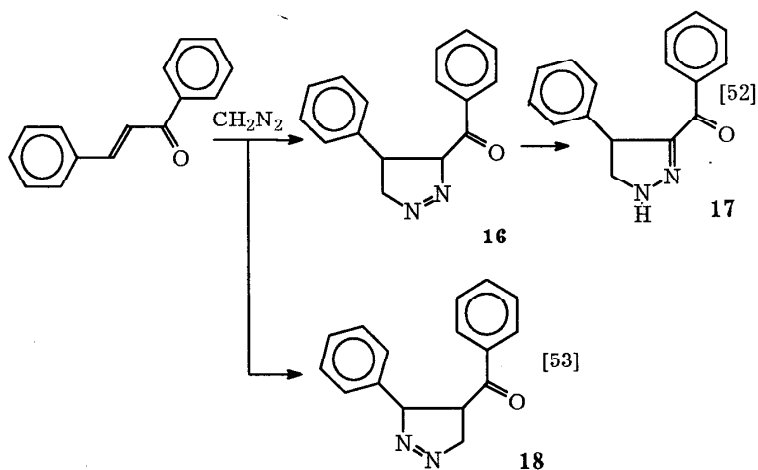


2 M = (CH₂)₂; **4** M = o-C₆H₄; **11** M = RR₁C<, R = Alk, Ph, R₁ = H, CH₃

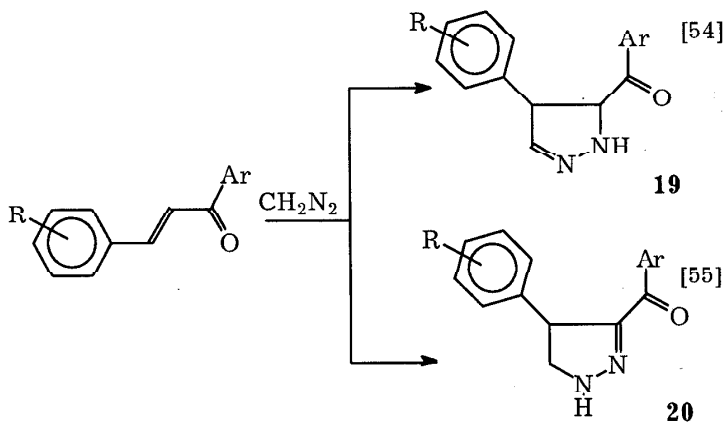
Обратный переход (темновое обесцвечивание), протекающий в жидких средах практически мгновенно, в кристаллах и твердых растворах длится от ~ 1 ч до нескольких суток при комнатной температуре, заметно ускоряясь при нагревании. Соединения **2**, **4**, **11** отличает высокая фоточувствительность (особенно, в случае сильных π -акцепторных R), широкие возможности варьирования окраски фотоиндуцированной формы путем подбора соответствующих заместителей и мостикового фрагмента M, способность выдерживать более 100 фотоциклов без видимых признаков разложения, а также относительная синтетическая доступность [40, 41, 49]. По этим параметрам би-(три)циклические производные азиридина, получаемые на основе ароматических кетонов, во многих отношениях превосходят спиропираны, бензимидазолы, азометины и многие другие классы фотохромных веществ, что делает их весьма перспективными объектами в плане практического применения в бессеребряных процессах записи информации, оптоэлектронике и т.п. [40, 50].

1.2. Производные пиразолина и изоксазолина

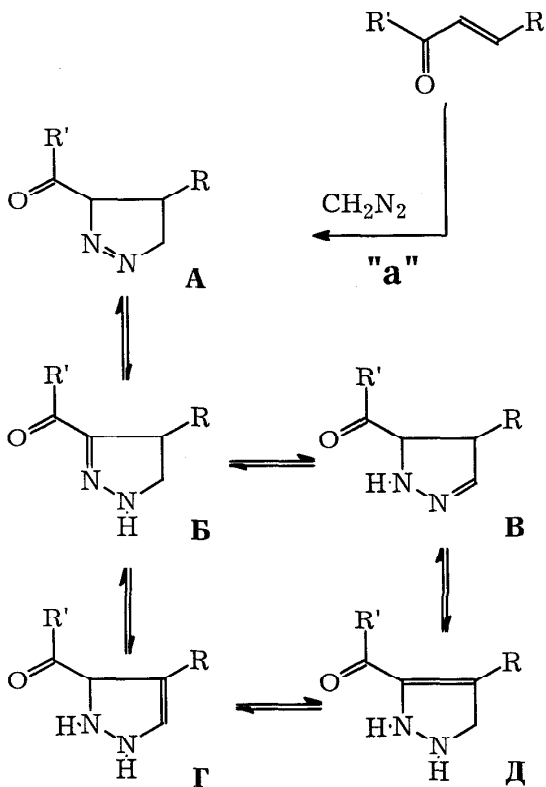
Являясь соединениями с высокополяризованной двойной связью, непредельные кетоны способны вступать во взаимодействие с дипольными частицами, образуя циклические системы. Первые упоминания о синтезе пиразолинов взаимодействием диазоалканов с непредельными кетонами следует, по-видимости, отнести к 1906 г [51]. В 1937 г Смитом и Пингом [52] в такой реакции исследован халкон, причем в качестве первичного продукта взаимодействия был выделен 3-бензоил-4-фенил-1-пиразолин **16**, изомеризованный затем в соответствующий 2-пиразолин **17** при нагревании. Однако в более позднем исследовании [53] сообщалось об образовании в реакции халкона с диазометаном уже 4-бензоил-3-фенил-1-пиразолина **18**, хотя $T_{пл}$ полученного вещества и ранее описанного соединения **17** практически совпадали.

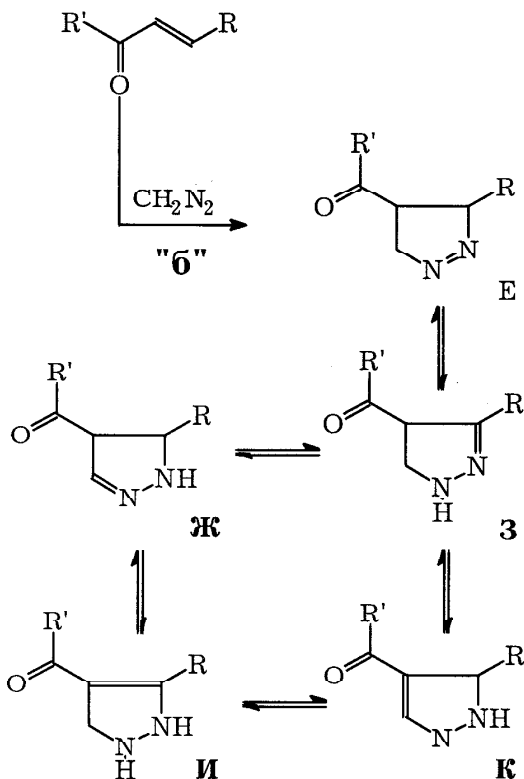


Результатам исследования взаимодействия диазометана с рядом разнообразных замещенных халконов посвящены работы [54]. На этот раз продуктам взаимодействия приписывалась структура 5-ароил-4-арил-2-пиразолинов 19. С другой стороны, авторами [55] сообщалось о получении на основе фурановых аналогов халкона 4-арил-3-(2-фуроил)-2-пиразолинов 20.



Приведенные выше примеры иллюстрируют противоречивость опубликованных до конца 70-х годов литературных данных о строении продуктов взаимодействия ароматических непредельных кетонов с диазометаном. Данная ситуация, вызванная как неоднозначностью в направленности реакции образования гетероцикла (пути "а" и "б" реакции), так и возможностью протекания прототропных перегруппировок, связывающих изомерные пиразо-



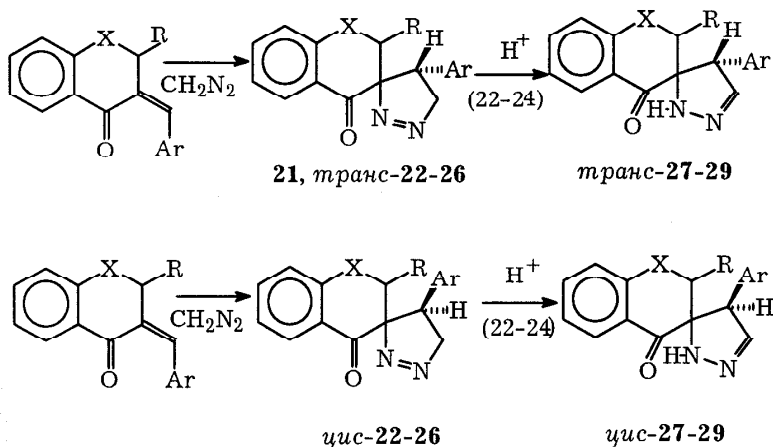


лины (А-Д и Е-К), побудила А. Леваи с сотр. [7, 56] предпринять повторное тщательное исследование строения образующихся продуктов. При этом было убедительно показано, что взаимодействие халконов с диазометаном протекает по пути "а" и приводит к изомерам А, самопроизвольно перегруппировывающимся в 2-пирозолины Б, которые и являются единственными выделяемыми продуктами реакции.

Интересно отметить, что, несмотря на данные работ [56], сообщения о реализации пути "б" и образовании пиразолинов типа

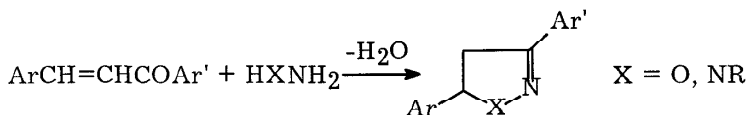
Ж [57] (впоследствии опровергаемые [7]) продолжают появляться в современной литературе.

Взаимодействие диазометана с так называемыми экзоциклическими непредельными кетонами, такими как арилиденпроизводные инданона [58], флаванона [57, 59], тетралона, хроманона и тиохроманона [59], приводит к спиропиразолинам **21-26**. Как показано в [59], реакция протекает стереоспецифически — в зависимости от конфигурации исходного арилиденциклоалкана образуются *цис*- либо *транс*-изомерные производные **22-26**. В отличие от продуктов 1,3-диполярного присоединения к линейным енонам спиро-1-пиразолины **22-26** являются достаточно стабильными соединениями. Целевая перегруппировка соединений **22-24** в более стабильные 2-пиразолины **27-29** протекает под действием кислот при комнатной температуре за 1 сутки в случае *цис*-изомеров и требует > 1 месяца в случае *транс*-производных [7, 59].

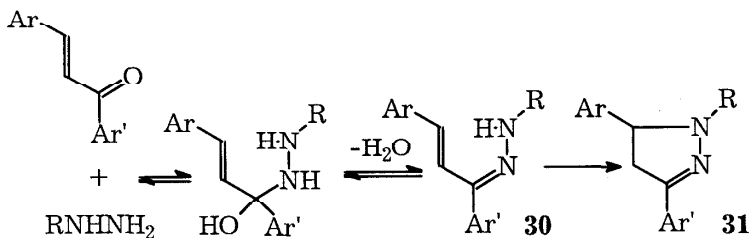


Наиболее распространенным подходом к синтезу пятичленных гетероциклов на основе непредельных кетонов являются кон-

денсации с участием 1,2-бинуклеофильных соединений, таких как производные гидразина и гидроксилamina [1, 60, 61].



Наиболее эффективно катализируют эти реакции минеральные кислоты, при этом первой стадией является конденсация с участием карбонильной группы кетона. Последующая циклизация путем присоединения второго нуклеофильного центра по этиленовой связи в кислых средах является скоростьопределяющей; скорость ее протекания существенным образом зависит от стереохимии и электронного строения гидразонов **30** [14].



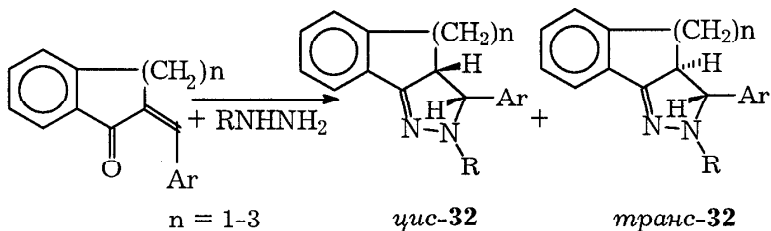
Отметим, что хотя интермедиаты **30** обычно выделить не удается, заключение о первичности стадии образования гидразонов (по крайней мере в кислых средах) в большинстве случаев основана на значительном количестве экспериментальных данных [7, 61] и не вызывает сомнений. В то же время, как уже отмечалось во введении, в литературе имеется пример зависимости направления первой стадии взаимодействия производных гидразина с халконами от кислотности среды [19].

Кинетика и механизм образования пиразолинов в реакциях производных халкона с фенилгидразином подробно изучалась авторами работ [16, 62] с помощью полярографии. Было доказано [16], что эта реакция проходит через три стадии. На первой из них происходит присоединение более нуклеофильного β -атома азота фенилгидразина к углероду карбонильной группы халкона. Следующая стадия — образование фенилгидразона **30** путем дегидратации продукта присоединения по данным [16, 62] в нейтральной среде является скоростьюопределяющей, а последующая циклизация в 1,3,5-трифенилпиразолин **31** протекает практически мгновенно. Авторами [62], отмечалось, что в ряду халконов влияние заместителей в бензоильном фрагменте на константы скоростей их взаимодействия с фенилгидразином в кислой среде противоположно наблюдавшемуся в присутствии оснований. Это явление, вероятно, имеет причиной изменение в соотношении скоростей стадий присоединения и дегидратации при изменении кислотности среды, что хорошо согласуется с общими представлениями о механизмах реакций карбонильных соединений с аминами. Характер влияния заместителей в циннамоильном фрагменте енонов на их реакционную способность уже не зависит от среды [63-65]. При этом электронодонорные заместители ускоряют реакцию. Это проявляется, в частности, в том, что реакция диарилденацетонов $RC_6H_4CH=CHCOCH=CHC_6H_4R'$ с $R \neq R'$ преимущественно протекает по фрагменту, содержащему электронодонорный заместитель [63, 64].

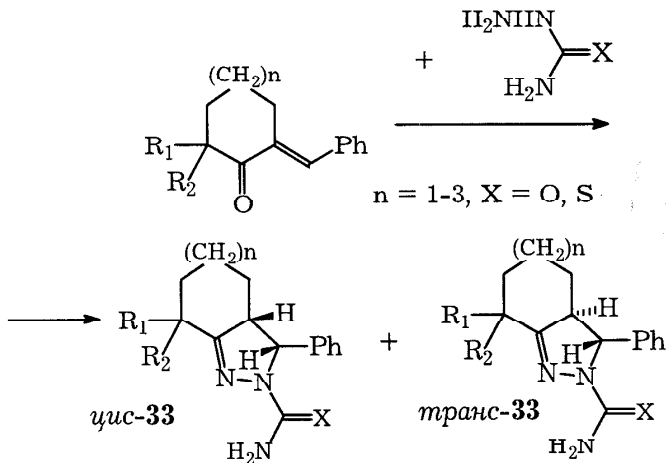
Существенное влияние на реакционную способность непредельных кетонов оказывает и фиксация их геометрии, которая имеет место в арилиденпроизводных циклоалканонов. Так, для взаимодействия фенилгидразина с 2-арилиден-1-тетралонами, 2,6-ди-арилиденциклогексанонами или 2-арилидениндан-1,3-дионами обычно необходимы более жесткие условия, чем при использовании их ациклических аналогов [66]. В то же время арилиденпроизводные циклогексанона, 1-инданона, 4-хроманона и 4-тиохроманона реагируют с фенилгидразином и его замещенными относительно легко [28, 67, 68].

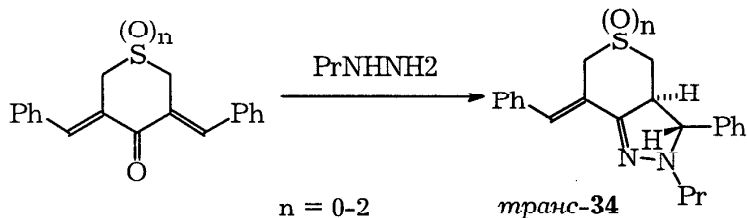
Показано [69], что конденсация арилиденбензоциклоалканонов с гидразином обычно приводит к смесям *цис*- и *транс*-

изомерных трициклических пиразолинов **32**, однако в реакции 2-бензилиден-1-тетралона, осуществленной в кипящем пиридине, авторами [67] был выделен исключительно *транс*-**32** ($n = 2$).

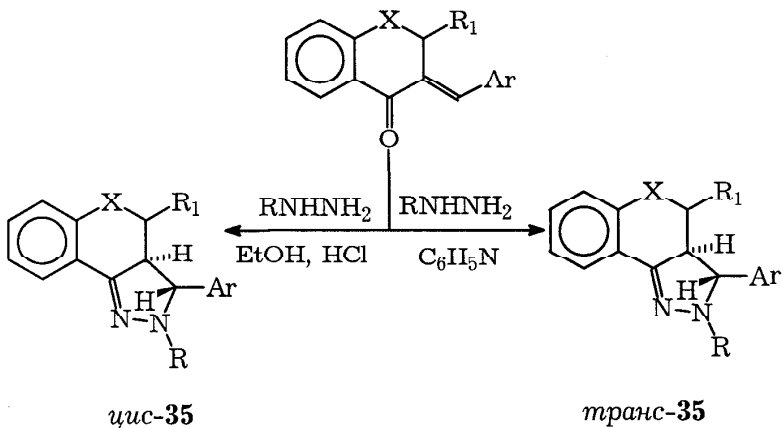


Образование легко разделяемых смесей стереоизомерных бициклических 2-пиразолинов **33** в реакции арилиденциклоалканонов с семикарбазидом либо тиосемикарбазидом отмечалось в [70]. В то же время в реакции пропилгидразина с тетрагидро-3,5-бис(фенил-метилден)-4Н-тиопиран-4-онами и их S-оксидами получены исключительно пиразолины **34** с *транс*-расположением протонов при хиральных центрах [71].



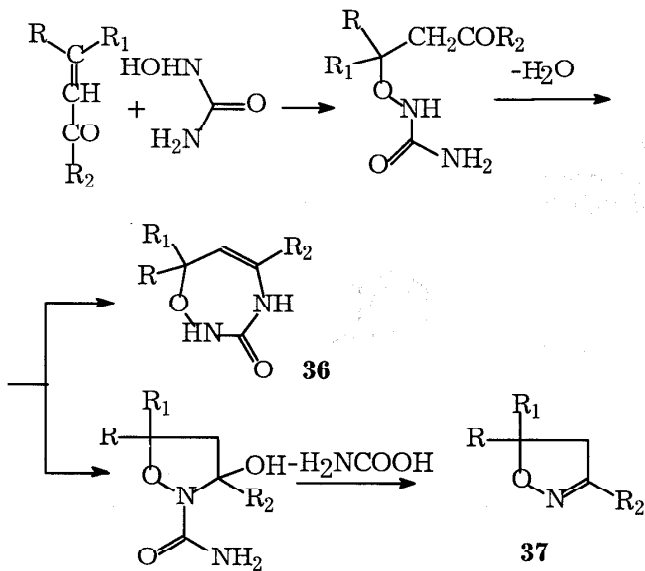


О стереоселективном синтезе как *транс*-, так и *цис*-изомерных бензопирано- и бензотиопирано[4,3-с]пиразолинов **35** сообщалось в [67]. При этом наблюдалась зависимость конфигурации преимущественно образующегося продукта от условий циклоконденсации: исключительно *транс*-**35** образовывался в растворе горячего пиридина, тогда как осуществление реакции в кипящем этаноле в присутствии HCl привело к *цис*-пиразолинам **35** с небольшими примесями *транс*-изомера.



X = O, S; R = Me, Ph, CONH₂, CSNH₂; R₁ = H, Ph

Механизм образования изоксазолинов при взаимодействии халконов с гидроксилaminaми не имеет принципиальных отличий от рассмотренного выше механизма формирования пиразолинового цикла. Отметим лишь несколько пониженную по сравнению с соответствующими гидразонами способность первоначально образующихся оксимов к циклизации; как следствие, оксимы зачастую сопутствуют целевым изоксазолинам в выделяемых продуктах реакции [1]. Изменение последовательности стадий гетероциклиза-

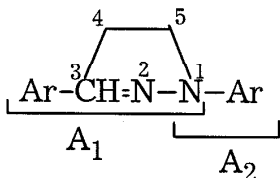


ции наблюдалось для оксимочевины, способной в ряде случаев реагировать с α,β -непредельными кетонами как замещенный гидроксилaмин [72]. При этом, однако, взаимодействие протекает через β -присоединение к сопряженной системе енона. Образующийся β -аддукт в зависимости от природы кетона и условий ре-

акции циклизуется в производные либо изоксазолина **37** [72], либо оксадиазепинона **36** [73]. В первом случае оксимочевина выступает в качестве 1,2-, а во втором — 1,4-бинуклеофила.

1.3. Строение, химические и физико-химические свойства 2-пиразолинов

Большинство химических и физико-химических свойств ароматических замещенных пиразолина и изоксазолина определяют π, ρ, π -системой диарилгидразонного (оксимного) фрагмента.



Результаты анализа π -электронной структуры пиразолинов, систематизированные в [74], позволяют сделать следующие основные выводы:

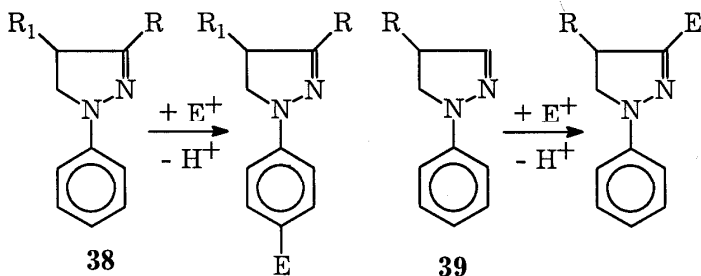
— несмотря на то, что диарилгидразонная π -система формально состоит из двух кросс-сопряженных фрагментов (A_1 и A_2), большинство орбиталей имеют четко выраженный делокализованный характер и эти фрагменты нельзя рассматривать как квазиавтономные;

— сильное взаимодействие фрагментов A_1 и A_2 через “мостиковый” аминный атом азота проявляется в существенном влиянии заместителей в ароматических ядрах на распределение электронной плотности не только в замещенном, но и во втором, незамещенном ядре;

— как общая π -электронная плотность, так и плотность на высшей занятой орбитали в *пара*-положении фенила-1 1,3-дифенилгидразонного фрагмента значительно выше, чем в фениле-3; в случае же π -системы $\text{Ph}-\text{N}-\text{N}=\text{CH}_2$, моделирующей незамещенные в положении 3 пиразолины, наблюдается иная ситуация — хотя π -электронная плотность на *о*- и *п*-атомах фенильного ядра

существенно выше, чем на С₃, граничная электронная плотность максимальна в положении 3 пиразолинового ядра.

Особенности электронной структуры ароматических замещенных пиразолина явным образом отражаются на их химических свойствах. Так, 1-фенил-3-R-пиразолины **38** вступают в реакции формилирования, ацилирования, нитрования, сульфирования, азосочетания и т.д., направленные в *пара*-положение N-фенильного заместителя [75, 76]. С другой стороны, ряд процессов электрофильного замещения (нитрование, бромирование, хлорирование, формилирование, азосочетание) 3-незамещенных пиразолинов **39** идет именно по 3-му положению [76, 77], что свидетельствует в пользу орбитального контроля этих реакций.

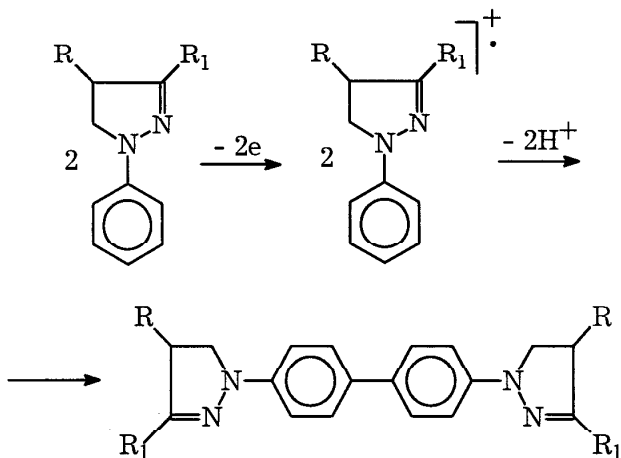


Долгие годы развитие химии 2-пиразолинов определялось тем, что они являются полупродуктами в синтезе циклопропанов. Этот аспект их синтетического применения детально освещен в литературе по общим вопросам органической химии (в том числе и учебной) и мы не считаем возможным и целесообразным его подробный анализ в рамках данной работы.

Как представителям дигидрогетероароматических систем, производным пиразолинового ряда весьма характерны окислительные процессы. Однако гетероароматизация пиразолинов в качестве метода синтеза пиразолов не нашла достаточно широкого применения, так как обычно сопровождается альтернативными окислительными процессами и препаративно значительно менее удобна

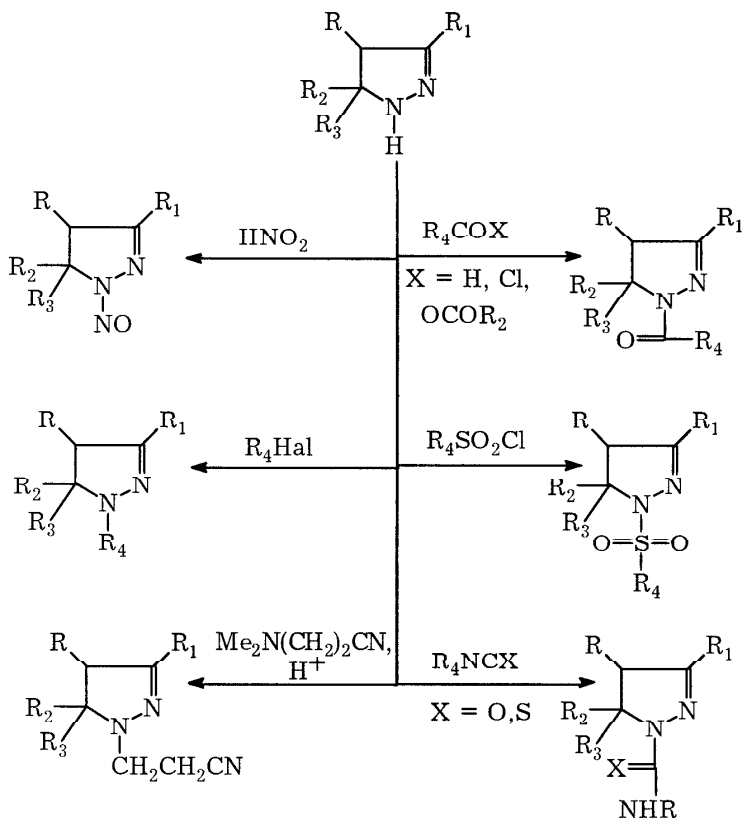
по сравнению с другими изветными методами синтеза пиразолов [78]. Отметим, что пиразолины, незамещенные в положении 1 и 3, вообще весьма неустойчивы и легко окисляются на воздухе, выделяя при этом азот. Введение алкильных и арильных радикалов делают молекулу более устойчивой, однако и в этих случаях возможна окислительная деструкция, например, при действии азотистой кислоты [79,80].

Пожалуй наиболее интересным направлением окисления N-фенилзамещенных пиразолинов является их окислительная димеризация под действием таких окислителей как Fe^{3+} , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, Br_2 и др. Этот процесс, впервые наблюдаемый Кнорром [80] и затем проверенный Райфордом [81], сопровождается появлением ярко-синей, фиолетовой либо зеленой окраски и используется для качественного анализа пиразолинов. К настоящему времени доказано, что эта реакция протекает через предварительное образование катион-радикальных частиц, которые и являются ответственными за характерную глубокую окраску пиразолинов в кислых средах с добавками окислителей.



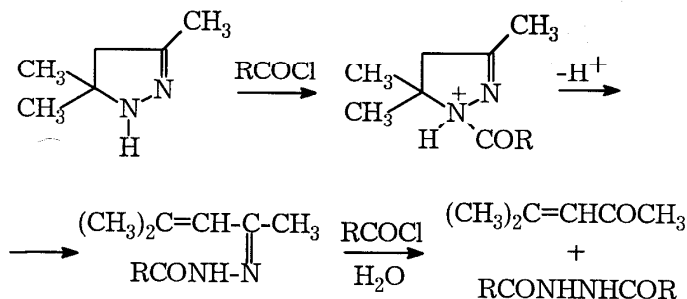
Незамещенные по первому положению пиразолины вступают во многие реакции, характерные вторичным аминам. Они легко подвергаются нитрозированию под действием нитрита натрия

в уксусной кислоте без охлаждения [82, 83], алкилируются галогеналкилами [83-85], ацилируются кислотами либо их производными [84, 86], изоцианатами и изотиоцианатами [87], цианэтилируются β -диметиламинопропионитрилом [88]:



Отметим, что реакции ацилирования N-незамещенных пиразолинов галогенангидридами кислот часто сопровождаются деструкцией пиразолинового ядра, что связано с легкостью разры-

ва связи N₁-C₅, находящейся в β-положении к азометиновой группе [86]:



Таким образом, можно сделать следующие основные выводы о направлениях взаимодействия пиразолинов с электрофильными частицами:

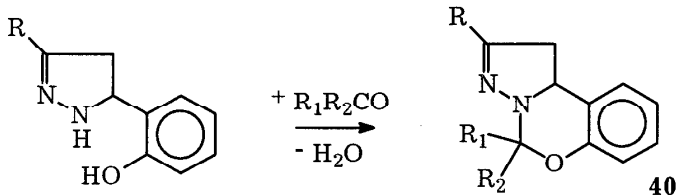
а) в случае 3,5-ди- и 3,4,5-тризамещенных пиразолина электрофильная атака идет по 1-положению гетероцикла (NH-группе);

б) в случае 1,5-дизамещенных пиразолинов электрофильная частица атакует 3-положение гетероцикла;

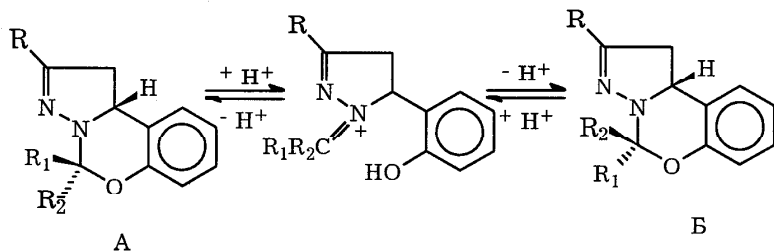
в) в случае 1-фенил-3- и 1-фенил-3,5-замещенных пиразолинов электрофильная атака направлена в пара-положение N-фенильного ядра;

г) взаимодействие производных пиразолина с электрофильными реагентами часто осложняется протеканием процессов окислительной деструкции и/или процессами, связанными с разрывом связи N₁-C₅ пиразолинового ядра.

Арилзамещенные пиразолины, содержащие в о-положениях ароматических ядер соответствующие группы, могут быть использованы в синтезе новых частично гидрированных гетероциклических систем. Так, взаимодействие 5-(2-гидроксифенил) пиразолинов с карбонильными соединениями приводит к образованию пиразолобензоксазинов **40** [89].



Соединения **40** проявляют типичные свойства полуаминалей. Так, в присутствии водных кислот они гидролизуются в исходные о-гидроксифенилпиразолин и альдегид (кетон). Под действием даже незначительных количеств кислот (например HCl в хлороформе) пиразолобензоксазины **40** легко образуют равновесную смесь диастереомеров А и Б:



Диастереомеризация протекает настолько быстро, что спектры ПМР индивидуальных диастереомеров А и Б соединений **40** в CDCl_3 удастся получить лишь при предварительной очистке растворителя от примесей DCl.

В заключение отметим, что одним из наиболее интересных физико-химических свойств арилзамещенных пиразолинов является их способность к люминесценции, отсутствующая у соответствующих ациклических гидразонов. Анализ наиболее общих вопросов спектроскопии и люминесценции дан в монографии

[74], к которой мы и отсылаем интересующегося данными проблемами читателя.

Флуоресцентные свойства определяют основные пути практического применения арилпиразолинов (в качестве флуоресцентных отбеливателей, активаторов и смесителей спектров в сцинтилляционной технике, в цветной фотографии, в электрохемилюминесцентных и электрофотоактивных композитах. Производные 2-пиразолина проявляют также разнообразную физиологическую активность, обзоры по этим вопросам сделаны в [84, 90].

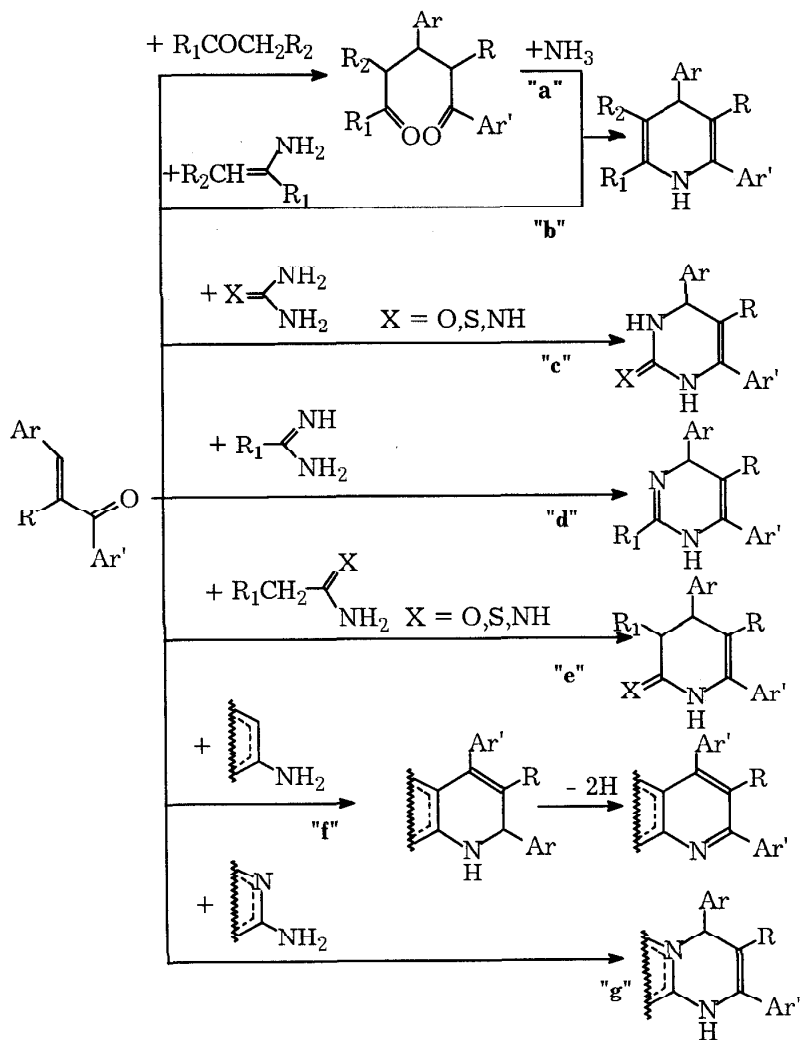
ДИГИДРОАЗИНЫ И ИХ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ

*“в один и тот же синтез нужно
уметь вступать дважды”*

(Из фольклора КОРХ ХГУ)

2.1. Основные методы синтеза дигидроазинов на основе непредельных кетонов

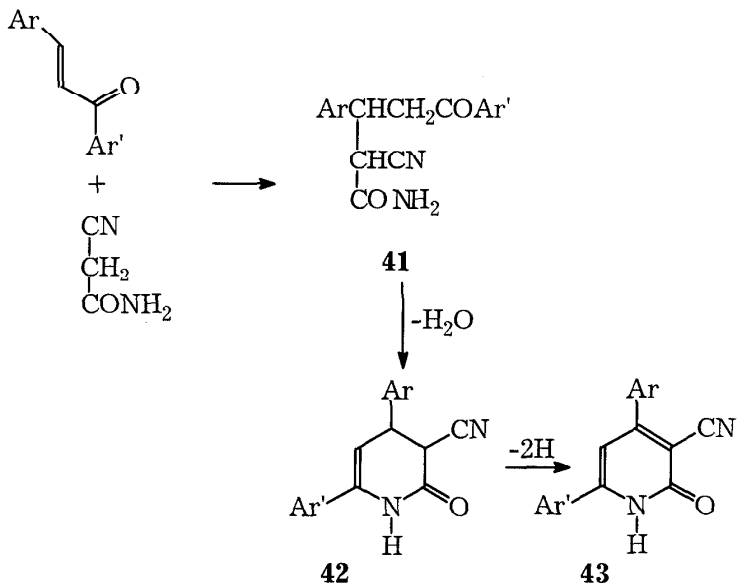
Хорошо известным методом получения дигидропроизводных азинов является синтез Ганча. В некоторых его вариантах одной из электрофильных составляющих может выступать молекула непредельного кетона (реакции “а” и “б”). Подробно с возможностями синтетического применения этих конденсаций можно ознакомиться в обзорах [2]. Отметим лишь, что реакция “б” (вводимые во взаимодействие енамины обычно, хотя и не всегда, образуются *in situ* из аммиака и соответствующих карбонильных соединений) является одним из примером наиболее общего синтетического подхода к дигидроазиновым системам — конденсациям на основе азотсодержащих 1,3-бинуклеофилов. Помимо упомянутых енаминов компонентами таких циклоконденсаций могут выступать разнообразные классы органических веществ. Так, мочевины [91] и ее аналоги — амидины [92], тиомочевина [93], гуанидин [94] и его замещенные [95], взаимодействуя с халконом, образуют производные пиримидина (реакции “с” и “d”). Замещенные пиридины легко получают конденсацией халконов с такими 1,3-бинуклеофилами как цианоацетамид [96], арилацетамиды [97], цианотиоацетамид [98] и малондиамид [99], в которых в качестве одной из нуклеофильных функций выступает СН-кислотный центр (реакция “е”). Ароматические [78, 100] и гетероциклические [101, 102] амины также часто вступают в себя как 1,3-бинуклеофилы в реакциях с ароматическими непредельными кетонами. В этих случаях вторым нуклеофильным центром является эндоциклический атом (реакции “f” и “g”).



Механизм взаимодействия мочевины и ее аналогов с ароматическими непредельными кетонами рассматривался в ряде работ [93, 95, 103, 104]. Первой стадией обсуждаемых в этих сообщениях механизмов всегда является β -присоединение к еноновой системе, что не зависит от типа используемого катализатора. Последовательность стадий 1,2- и 1,4-присоединения строго не доказывалась, однако в пользу первичности стадии β -присоединения говорит то, что мочевина и ее аналоги имеют низкую реакционную способность по отношению к карбонильным соединениям. Конденсация же по группе $C=O$ на второй стадии реакции является внутримолекулярным процессом и облегчается пространственной сближенностью реакционных центров.

Необходимо отметить, что образующиеся при взаимодействии мочевиноподобных бинуклеофилов с α,β -непредельными кетонами производные дигидропиримидина зачастую легко окисляются в реакционной среде с образованием гетероароматических соединений. Кроме того, возможно дальнейшее взаимодействие дигидропиримидиновых систем с молекулами енона, приводящее к полициклическим производным [94]. Это приводит к нарушению обратимости конденсации и затрудняет выделение неароматических промежуточных продуктов.

В большей степени, чем для мочевиноподобных соединений, изучены механизмы взаимодействия с α,β -непредельными кетонами СН-кислотных азотсодержащих 1,3-бинуклеофилов. Так, имеются две независимые публикации, касающиеся механизма реакции халкона с цианоацетамидом [105, 106], протекающей в условиях основного катализа. При использовании в качестве катализатора пиперидина авторам удалось выделить интермедиат циклоконденсации — продукт присоединения СН-кислоты к этиленовой связи халкона **41**. β -Аддукт легко циклизовался с образованием дигидропроизводного 2-пиридона **42**. Это же соединение оказывалось единственным продуктом реакции халкона с цианоацетамидом в присутствии этилата натрия. Предложенный на основании экспериментальных данных в [105, 106] механизм гетероциклизации включает 1,4-присоединение как первую стадию процесса.

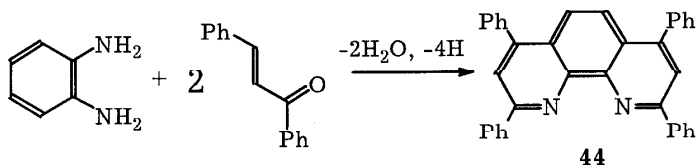


Для некоторых производных халкона, а также при увеличении времени реакции с 1 до 3 часов в качестве конечных продуктов авторами [106] получены замещенные α -пиридоны **43**.

Механизм реакции ароматических α,β -непредельных кетонов с диамидом малоновой кислоты рассмотрен в работе [99], авторам которой также удалось выделить и охарактеризовать промежуточный продукт β -присоединения — соответствующий δ -кетамид. Приведенный в [99] механизм образования тетрагидропиридонового цикла полностью аналогичен рассмотренному выше механизму циклоконденсации халкона с цианоацетамидом. В остальных известных нам работах, посвященных реакциям типа “e” (схема на стр. 39), их механизм либо не рассматривается, либо постулируется без достаточной аргументации. Тем не менее, пер-

вичность стадии β -аминирования в этих реакциях ни одним из авторов под сомнение не ставится.

Как уже отмечалось, реакция "b" представляет собой один из вариантов (либо одну из стадий) синтеза Ганча — широко известного метода синтеза дигидропиридиновых систем. Формально близка к ней и также подробно изучена (по крайней мере для аминов ароматического ряда) реакция "f", представляющая собой известный метод синтеза хинолинов по Скраупу. Тем не менее, циклоконденсации халкона и его производных собственно с анилином не известны, что следует связать с пониженной реакционной способностью ароматических непредельных кетонов. Такие реакции становятся возможными при введении в ароматическое ядро амина активирующих групп, для аминопроизводных конденсированных ароматических систем [100] и π -избыточных гетероциклов [107-110]. В качестве примера приведем реакцию образования тетрафенилзамещенного фенантролина **44** при взаимодействии о-фенилендиамина с халконом [111]:



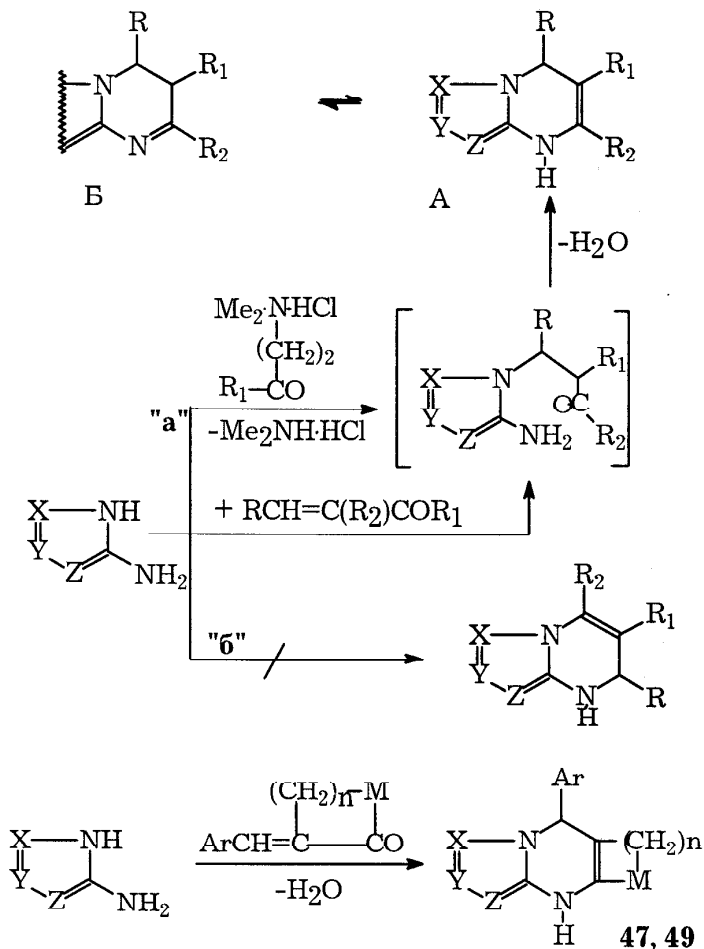
Известно, что классический синтез Скраупа протекает через β -аминирование непредельного кетона как первую стадию циклоконденсации. Таким образом направленность этого процесса (реакция "f") и реакции "b" (стр. 39), а, следовательно, и положение заместителей Ag и Ag' в продуктах этих циклоконденсаций, противоположны. Это явление вполне закономерно, если учесть, что включение ненасыщенного β -углеродного атома енамина в ароматическое ядро приводит к существенному снижению π -электронной плотности на этом реакционном центре. Вследствие этого ароматические амины (по крайней мере на первой стадии) алки-

лируются непредельными кетонами по аминогруппе, но не по ядру. Ситуация становится менее однозначной при переходе к аминопроизводным π -избыточных гетероциклов. Так, направленность реакции Скраупа сохраняется в реакции 2-амино-1-мети-линдола с бензальацетоном [107]. В то же время строение про-дуктов гетероциклизации халконов с 2-аминоиндолом, 1-замещенными 5-аминопиразолами и 6-амино-1,3-диметилурацилом [108-110] указывает на то, что в этих реакциях с β -углеродным атомом непредельного кетона взаимодействует эндоциклический атом бинуклеофила, а не аминогруппа. Таким образом, перечисленные аминопроизводные азагетероциклов ведут себя как циклические енамины.

Циклоконденсация непредельных кетонов (либо гидрохлоридов оснований Манниха) с аминазолами является наиболее общим методом синтеза дигидроазолопиримидинов с узловым атомом азота [102, 112, 113]. Этим методом получены разнообразные алкил- и арилзамещенные дигидропиразоло[1,5-а]- (45), дигидроимидазо[1,2-а] (46), дигидротриазоло[1,5-а]- (47), дигидротетразоло[1,5-а]пиримидина (48), дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазола (49). (Схема на стр. 44.)

В отличие от аналогичных реакций аминов с β -дикетонами [101], циклоконденсация на основе непредельных кетонов отличается высокой региоселективностью, дающей возможность направлено получать соединения с $R \neq R_2$ даже при низкой степени дифференцированности электронных свойств этих заместителей. При этом направленность реакции формирования пиримидинового ядра соответствует взаимодействию β -углеродного атома енона с эндоциклическим атомом аминазола, а карбонильной группы — с аминогруппой (“анти-Скрауповская” направленность).

При наличии в амине неэквивалентных эндоциклических реакционных центров встает и вопрос о позиционной селективности циклоконденсации. Определенные сложности, возникающие в этом случае при определении строения образующегося изомера, иллюстрируют данные работ [107, 108]: продукту реак-



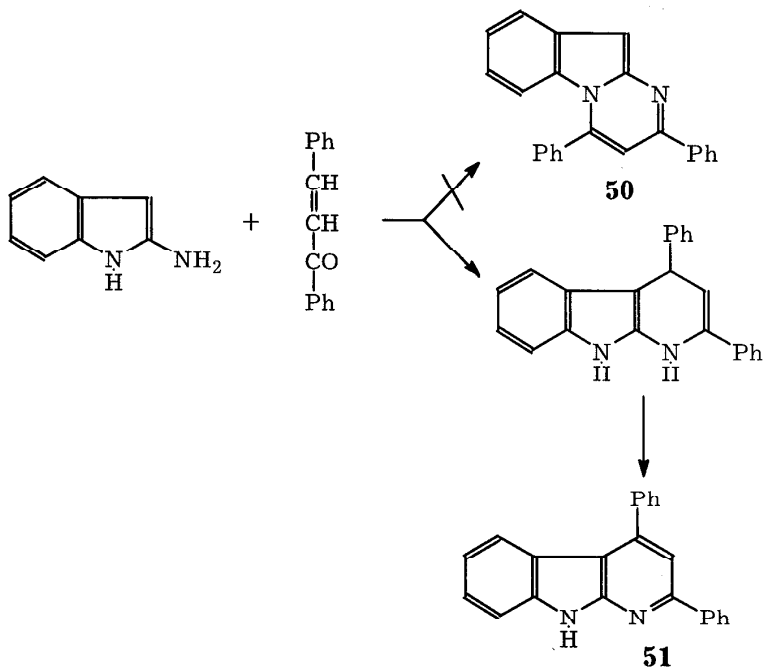
$\text{M} = (\text{CH}_2)_2, \text{o-C}_6\text{H}_4; n = 1-3$

45 $\text{X}=\text{N}, \text{Y}=\text{Z}=\text{CR}_3$; **46** $\text{X}=\text{Y}=\text{CR}_3, \text{Z}=\text{N}$;

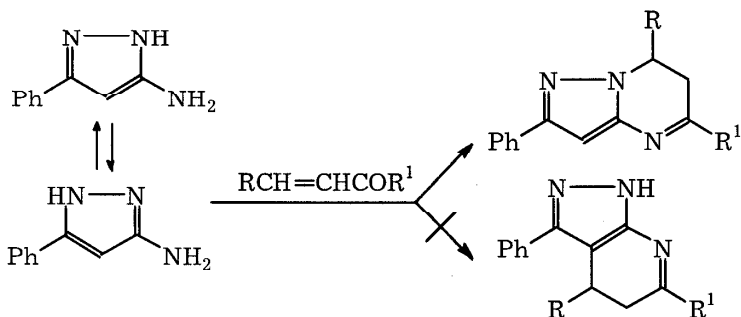
47 $\text{X}=\text{Z}=\text{N}, \text{Y}=\text{CR}_3$; **48** $\text{X}=\text{Y}=\text{Z}=\text{N}$;

49 $\text{X}+\text{Y}=\text{o-C}_6\text{H}_4, \text{Z}=\text{N}$

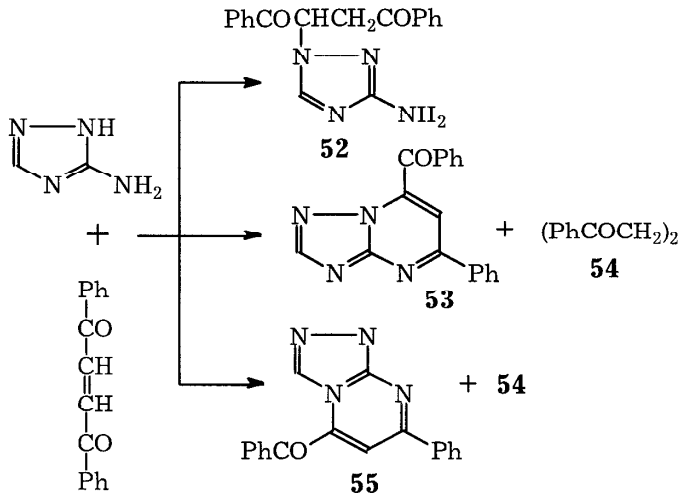
ции 2-аминоиндола с халконом была приписана структура пиримидоиндола 50 и лишь впоследствии показано, что это соединение имеет строение α -карболина 51.



Этот экспериментальный факт дал основание автору обзора [101] утверждать, что углеродные атомы по сравнению с атомами азота являются более предпочтительными реакционными центрами при взаимодействии с непредельными кетонами. Однако, распространения этого обобщения на другие аминоазолы неправомерно в связи с резкими различиями в нуклеофильных свойствах “пиррольного” атома азота индола и “пиримидинового” полиазолов. Действительно, взаимодействие аминопроизводных N-незамещенных пиразола с непредельными кетонами приводит уже к формированию пиридинового, но не пиримидинового ядра [112, 114, 115].



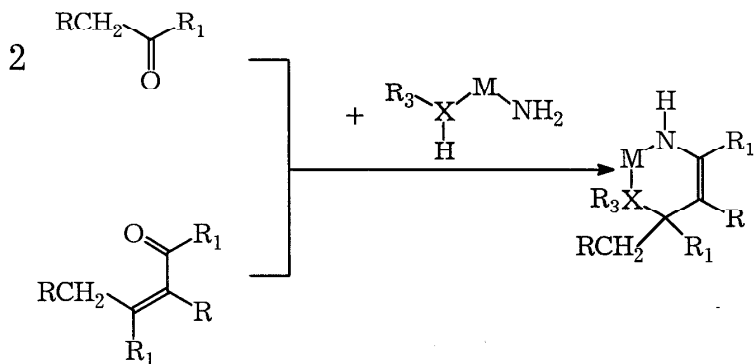
Реакции 3-амино-1,2,4-триазола с непредельными кетонами протекают, как правило, с участием исключительно атома N₍₂₎ азольного цикла. Однако в случае повышенной реакционной способности енонов может наблюдаться и потеря позиционной селективности циклоконденсации. Примером является реакция 3-амино-1,2,4-триазола с дибензоилэтиленом [116]. Первая ее стадия — алкилирование амина непредельным кетоном — протекает по всем возможным реакционным центрам триазольного ядра.



Кроме того, относительно более высокая способность дибензоилэтилена выступать в качестве акцептора гидрид-иона проявилась в том, что дигидропроизводные 1,2,4-триазолопиримидинов в изучаемой реакции получены не были и ее продуктами явились гетероароматические производные **53**, **55**, β -аддукт **52** и дибензоилэтан **54**.

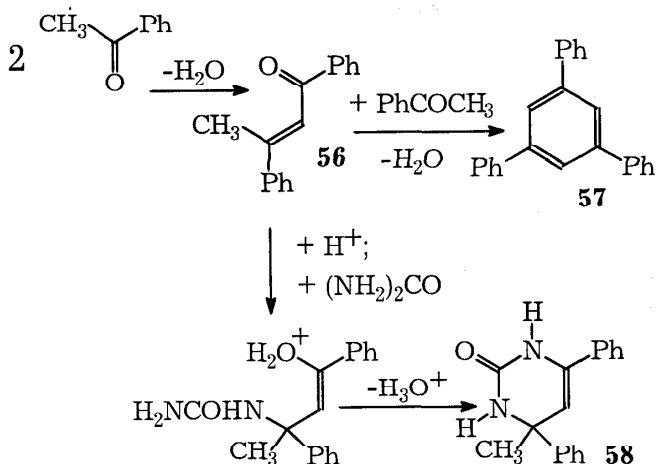
Заметное наложение вторичных процессов гетероароматизации наблюдается также при взаимодействии аминоказолов с нитрохалконами [117], арилиденциклоалканонами [118], а также в реакциях на основе некоторых замещенных аминотриазолов [119]. В ряде случаев, при проведении циклоконденсации в условиях свободного доступа кислорода воздуха, она может осложняться окислением дигидроазолопиримидинов в их оксизамещенные [115].

В литературе имеется ряд сообщений, касающихся реакций образования дигидроазинов при взаимодействии азотсодержащих бинуклеофилов непосредственно с синтетическими предшественниками непредельных кетонов — кетонами, содержащими активированную метильную либо метиленовую группу. Образующиеся при этом соединения, как правило, идентичны продуктам взаимодействия этих же бинуклеофилов с соответствующими α,β -непредельными карбонильными соединениями:



Так, при взаимодействии ацетофенона с мочевиной в условиях кислотного катализа наблюдается образование 6-метил-4,6-ди-

фенил-2-окси-1,6-дигидропиримидина **58** и двух продуктов самоконденсации ацетофенона — дипнона **56** и 1,3,5-трифенилбен-

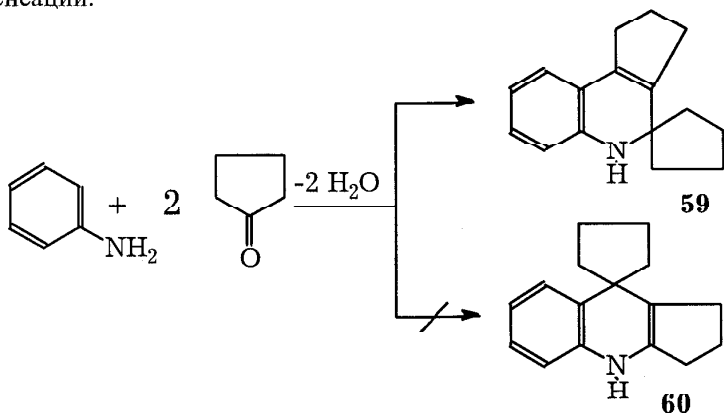


зола **57** [104]. В отсутствие мочевины либо при ее замене на 1,3-диметилмочевину единственным продуктом реакции был дипнон. Кроме того, кетон **56** в условиях основной методики вступал в конденсацию с мочевиной, с образованием того же производного **58**, что и ацетофенон. Эти факты позволяют предложить следующий механизм гетероциклизации:

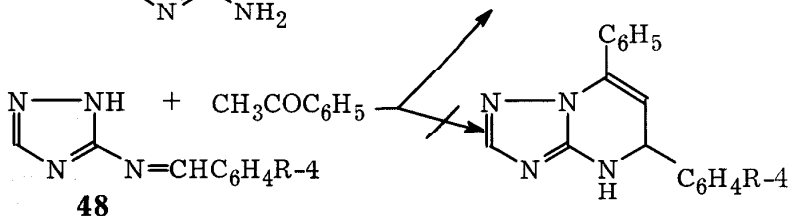
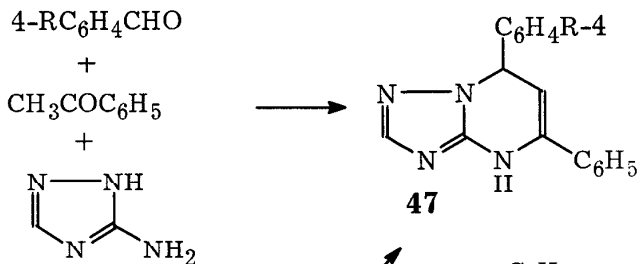
Аналогичным образом протекает реакция тиомочевины и гуанидина с циклоалканами [120]. Отметим, что конденсации мочевиноподобных соединений с кетонами, содержащими активированную метильную либо метиленовую группу (особенно это характерно реакциям на основе циклоалканов), зачастую не останавливаются на стадии образования пиримидинового цикла; вторичные конденсационные процессы могут приводить к образованию более сложных полициклических систем [120].

Об образовании дигидрохиноксалина в реакции цикlopентанона с анилином сообщалось в [121], при этом рассматривались две возможные структуры продукта реакции (**59** и **60**). С помощью РСА доказано, что это соединение имеет структуру **59**, т.е. в данной реакции реализуется та же направленность образования гете-

роцикла, что и в реакции Скраупа. Этот факт говорит в пользу образования непредельного кетона как первой стадии циклоконденсации.

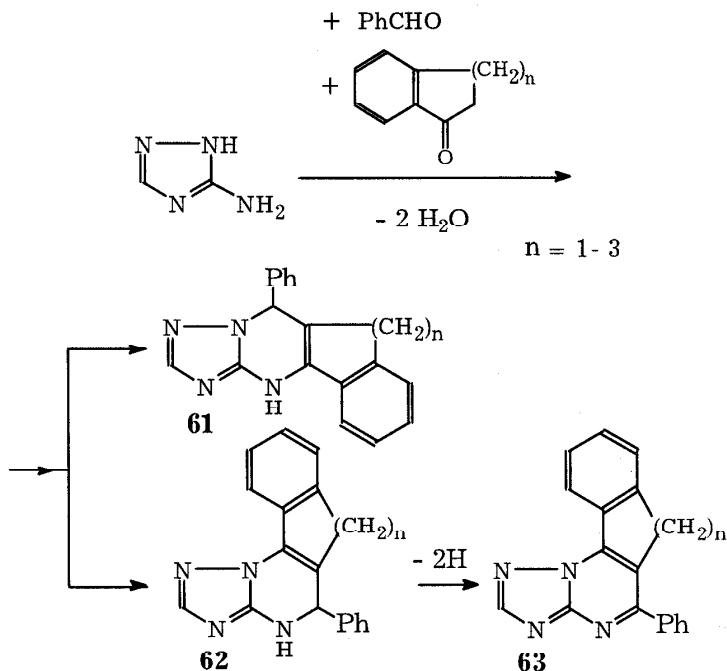


Возможность образования дигидроазолопиримидинов **47** непосредственно при взаимодействии 3-амино-1,2,4-триазола с синтетическими предшественниками халконов — замещенными бензальдегида и ацетофеноном, либо при конденсации ацетофенона с азометинами **48** установлена в работах [122, 123]:



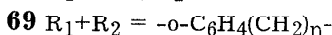
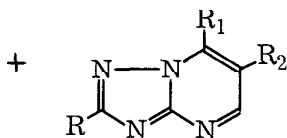
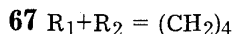
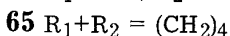
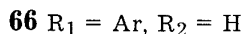
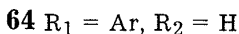
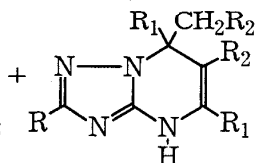
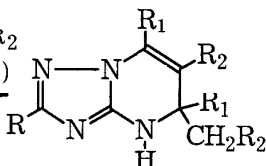
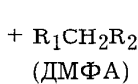
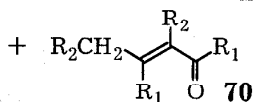
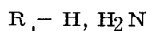
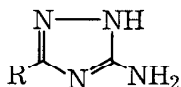
Как и в случае мочевины, представленные методы синтеза дигидроазолопиримидинов, по-видимости, не носят самостоятельного характера, а сводятся к предварительному образованию непредельных кетонов и последующему их взаимодействию с 3-амино-1,2,4-триазолом [122, 123].

Несколько иная картина наблюдается в реакции 3-амино-1,2,4-триазола с бензальдегидом и бензоциклоалканонами [122]. Основными продуктами данной реакции также оказались производные 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина **61**, однако с выходами 15-25% образовывались изомеры **62** и/или продукты их дегидрирования **63**, строение которых соответствует противоположной направленности циклоконденсации.

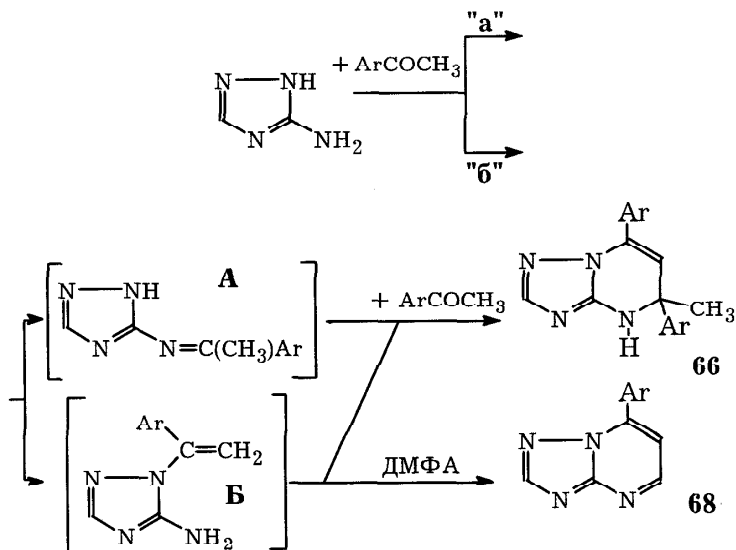


Образование смесей 4,5- и 4,7-дигидроизомеров **64** и **66** наблюдается и в реакции 3-амино-1,2,4-триазола с метиларилкетонами (катализ ZnCl_2) [124]. В то же время, при взаимодействии

3-амино- и 3,5-диамино-1,2,4-триазола с ацетофеноном в присутствии уксусной либо минеральных кислот образуются лишь 4,5-дигидро-производные **64** и соединения **68** (в последнем случае второй карбонильной компонентой конденсации выступает используемый в качестве растворителя диметилформамид) [125]. Аналогичным образом протекает и конденсация 3-амино-1,2,4-триазолов с циклоалканонами [126, 127]. При этом, в зависимости от природы карбонильной компоненты, получены либо производные 4,5-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина **65** (в реакции с циклогексаноном [126]), либо гетероароматические соединения **69** (при взаимодействии с бензоциклоалканонами в присутствии диметилформамида [127]).

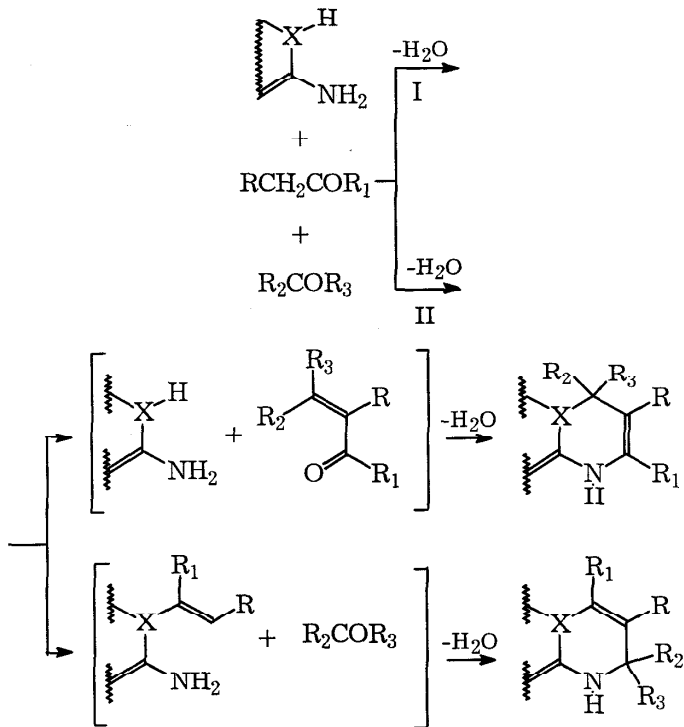


Учитывая, что самоконденсация двух молей кетонов не может быть первой стадией образования 4,5-дигидротриазолопиримидинов **64**, **65** (взаимодействие непредельных кетонов **70** с аминазолами приводит исключительно к соединениям **66**, **67**), в работах [124, 125] предложены два ее альтернативных механизма ("а" и "б"). При этом, по мнению [124], ключевыми интермедиатами процесса формирования дигидропиримидинового цикла являются азометины **А**, тогда как согласно [125] ими выступают енамины **Б**.



По нашему мнению, механизм "б" является более вероятным, так как образование 7-фенилзамещенных **68** в качестве одного из продуктов реакции соответствует циклизации интермедиата **Б**, но не **А**. Косвенным образом против реализации механизма "а" свидетельствует и тот факт, что, как указывалось выше, аналогичные интермедиатам **А** азометины **48**, взаимодействуя с ацетофеноном, выступают лишь "поставщиками" бензальдегидов, не вступая в циклизацию непосредственно (см. схему на стр. 49).

Таким образом, в реакциях трехкомпонентной конденсации бинуклеофилов с синтетическими предшественниками неопределенных кетонов возможна реализация двух противоположных направлений формирования дигидроцикла, соответствующих различным последовательностям стадий циклоконденсации (реакции I и II).



При этом реакция I не является независимой от рассмотренного выше метода формирования дигидроазиновых систем на основе неопределенных кетонов и ее следует отнести к известному типу реакций гетероциклизации, в которых формирование одной из компонент конденсации происходит *in situ*. Реакция II проте-

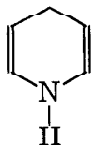
кает по принципиально иному механизму и приводит к труднодоступным другими синтетическими методами 1,2-дигидроизомерам.

2.2. Особенности электронного и пространственного строения дигидроазиновых систем.

Свойства дигидроазиновых систем определяются, в первую очередь, тем, что они являются, с одной стороны, дигидропроизводными гетероароматических систем (отсюда выраженная в той или иной степени способность этих соединений к гетероароматизации), а с другой — представляют собой циклические енамины (имины) и вступают во многие характерные для этого класса веществ реакции. При этом данные квантовохимических расчетов (AM1, MNDO) показывают отсутствие принципиальных отличий в характере распределения электронной плотности в дигидроазилах и соответствующих ациклических производных.

С точки зрения особенностей электронной структуры 1,4-дигидроазиновых систем наибольший интерес вызывает вопрос о характере взаимодействия их π -электронных фрагментов. Известно, что уже в случае 1,4-циклогексадиена два “этиленовых” фрагмента этой молекулы не являются независимыми, что проявляется, в частности, в расщеплении занятых π -орбиталей на ~ 1 эВ (данные фотоэлектронной спектроскопии [128]). При этом ответственными за это расщепление являются взаимодействия π -фрагментов через связь с участием “псевдо- π -орбиталей” метиленовых мостиков (ТВ-взаимодействие) и через пространство (TS-взаимодействие). О преобладании TS либо ТВ взаимодействия можно судить по характеру 1-й и 2-й ВЗМО [129]: более высокое значение энергии π^+ -орбитали по сравнению с π^- -орбиталью являются признаком преобладания взаимодействия через связь, противоположное соотношение энергий двух верхних ЗМО — через пространство. Расчетные данные [130] показывают, что в 1,4-дигидроазилах **71**, **72** энергия π^+ -орбитали на 2.1-2.6 эВ выше (-)-комбинации, т.е., как и в случае циклогексадиена, преобладает TS-взаимодействие. Более того, замена одного из метиленовых

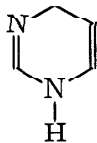
звеньев иминогруппой по естественным причинам делает это взаимодействие более выраженным. Аналогично высшим занятым МО, а именно смешиванием этиленовых орбиталей с участием $\sigma(\text{C-H})$ -орбиталей, формируются и свободные π -орбитали дигидроциклов, что отражается в регистрации двух резонансов в электронных трансмиссионных спектрах [129].



71

$$E_{\pi^+} = -8.04 \text{ eV}$$

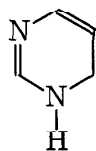
$$E_{\pi^-} = -10.20 \text{ eV}$$



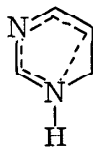
72

$$E_{\pi^+} = -8.55 \text{ eV}$$

$$E_{\pi^-} = -11.18 \text{ eV}$$



73



73a

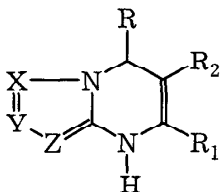
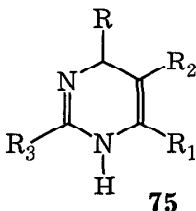
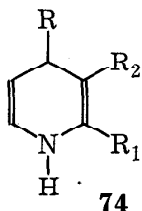
Отметим, что TS и TV взаимодействия в молекулах дигидроазинов и заметный вклад в граничные МО s -орбиталей C_{sp^3} -мостика, по-видимому, в значительной степени ответственны за влияние заместителей в фенильном кольце у насыщенного атома углерода на потенциал электровосстановления двойной связи дигидроцикла и на положение длинноволновой полосы в электронных спектрах поглощения [131], так как подобные явления не могут быть объяснены только с позиций π -электронных эффектов.

Исходя из литературных данных, значительно более высокой, чем для 1,4-дигидроазиновых систем, степени взаимодействия через пространство можно ожидать для производных 1,6-дигидропиримидина **73**, для которых некоторыми авторами из "общих соображений" рассматривается возможность их гомоаро-

матичности [6] (структура 73а). Однако, никаких конкретных доводов в пользу данной гипотезы (кроме упоминания неких неопубликованных результатов квантово-химических расчетов) в [6] не приводится. Более того, результаты РСА производных 1,6-дигидропиримидинов (в том числе и обсуждаемые в обзоре [6]) указывают на отсутствие сколь-либо заметных структурных проявлений их гомоароматичности — конформация дигидропиримидинового ядра практически не отличается от конформации других 1,2-дигидрированных ароматических систем, для которых явление гомоароматичности заведомо отсутствует (1,3-циклогексадиен, 4,5-дигидропиримидины и их производные). Таким образом, взаимодействие через пространство в 1,6-дигидроазилах, хотя возможно и более выраженное, чем в 1,4-дигидросистемах, все-таки не может быть настолько значительным, чтобы говорить о гомоароматичности этих молекул. При этом, конечно, нельзя исключить влияния этого взаимодействия на процессы, чувствительные к малым энергетическим возмущениям (таутомерное равновесие, особенности конформационного поведения в растворах и газовой фазе). Более конкретное решение данной проблемы требует дальнейших исследований.

Особенности конформационного поведения 1,4-дигидроазинов, в целом, близки к таковым у 1,4-циклогексадиена. При $R = H$ молекулы 45-47, 74, 75 плоские [132 (MNDO), 133 (MINDO/3), 130, 134 (MMX)] или имеют конформацию сильно уплощенной ванны [135 (ab initio), 136 (РСА)]. Это указывает на преобладание в этих молекулах уплощающих конформацию факторов: аллильного напряжения с участием водородных атомов метиленовой группы и сопряжения в фрагменте $=C-NH-C=$. Тем не менее, наличие одновременно и разуплощающих факторов, в первую очередь, углового напряжения, максимального в плоской конформации, отражается в высокой конформационной подвижности дигидроцикла. Однако, в отличие от циклогексадиена, в процессе внеплоскостных колебаний выход насыщенного атома углерода и атома азота иминогруппы из плоскости остальных атомов цикла эквивалентен лишь при небольших (до $\sim 0,1$ Å) его значениях. В дальнейшем двигается лишь углеродный атом, атом же азота аминогруппы остается практически неподвижным [130]. Отметим также, что по данным расчетов как методом молекуляр-

ной механики, так и квантовохимическими методами (MNDO) степень подвижности дигидроцикла в дигидроазолопиримидинах **45-47** заметно зависит от характера азольного ядра [137]. Наиболее лабилен цикл в дигидропроизводных триазоло [1,5-а]пиримидинов **47**, наименее — в дигидропиразоло[1,5-а]пиримидинах **45** ($R - R_2 = H$).



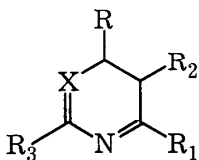
45 $X = N, Y = Z = CH$

46 $X = Y = CH, Z = N$

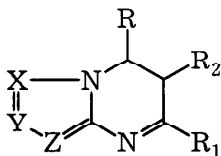
47 $X = Z = N, Y = CH$

При $R = H$ заместители R_1-R_3 не оказывают существенного влияния на конформацию дигидроцикла соединений **45-47**, **74**, **75**, однако увеличение объема R_2 приводит к существенному снижению его конформационной подвижности. При $R \neq H$ равновесная конформация дигидроцикла — неравномерно уплощенная “ванна”, степень складчатости которой закономерно возрастает с ростом объема R , при этом заместитель R занимает наименее заслоненное квазиаксиальное положение [130, 134].

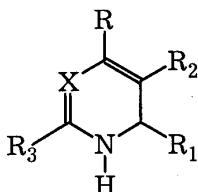
В отличие от 1,4-дигидроциклов, для 1,2-дигидросистем характерно относительное конформационное единообразие. По данным расчетов методом молекулярной механики [130, 138], независимо от числа и объема заместителей дигидроцикл соединений **76-79** сохраняет форму “искаженная софа” (“клин”).



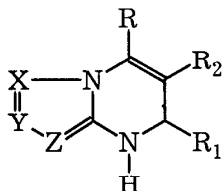
76



77



78



79

X, Y, Z = CH, N

Таким образом, из факторов, определяющих равновесную конформацию этих молекул — сопряжение в азабутadiеновом фрагменте (уплощающий фактор) и угловое напряжение (разуплощающий фактор) доминирующее влияние оказывает последний. Алкильные заместители R и R₂ стремятся занять квазиаксиальное положение. Однако, при R = Ph несколько более стабильным оказался экваториальный конформер. Результаты расчетов хорошо согласуются с имеющимися экспериментальными данными. Так, результаты РСА представителей 1,2-дигидрированных азиновых систем **76-79** подтверждают слабую зависимость формы дигидропиримидинового цикла как от вводимых заместителей, так и от характера аннелированного азольного ядра [11, 115, 122, 125, 139] (отметим, что вицинальные КССВ протонов дигидропиримидинового цикла соответствуют найденным из данных РСА торсионным углам соответствующих фрагментов, что свидетельствует в пользу сохранения преобладающих

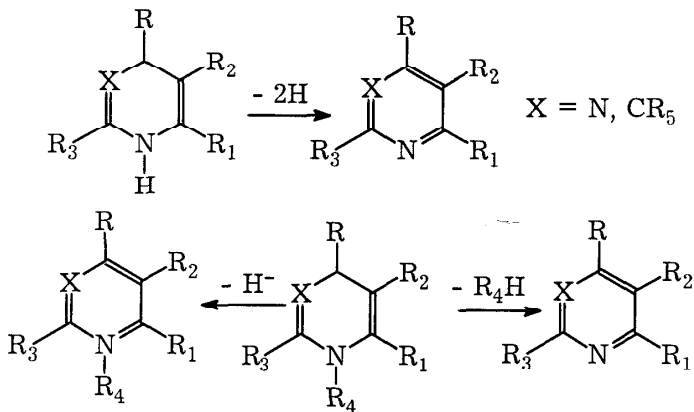
конформаций этих веществ при переходе из твердой фазы в растворы). Вывод об относительной стабилизации экваториального конформера при $R = Ph$ по сравнению с алкильными замещенными также подтверждается данными ПМР спектроскопии соответствующих представителей дигидротриазолопиримидинового ряда [11].

2.3. Реакции дигидроазинов.

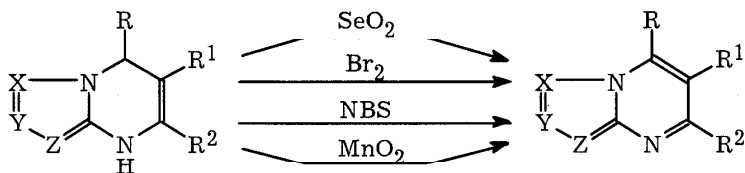
Свойства замещенных дигидропиридинов и дигидропиримидинов достаточно хорошо освещены в литературе; их химическим превращениям посвящен ряд обзоров [4-6, 140-142]. В данном разделе мы попытались систематизировать имеющиеся в упомянутых обзорах данные, дополнив их результатами исследований азо-лоаннелированных дигидроазиновых систем.

Окислительно-восстановительные реакции

Наиболее изученный раздел химии дигидроазинов — реакции их гетероароматизации. Интерес к этим процессам вызван, в первую очередь, той исключительной ролью, которую реакции гидрирования-дегидрирования играют в биохимии, где они лежат в основе энергетики клеток ($НАД \cdot H \rightarrow НАД^+$ и т.п.).



Препаративная ароматизация дигидроазинов (в том числе и N-замещенных) достигается действием разнообразных реагентов, таких как кислород воздуха [143, 144], HNO_2 [145, 146], HNO_3 и нитраты [4, 6, 146-149], Br_2 [144], CrO_3 [150], сера [151], KMnO_4 [152, 153], хлоранил [146, 148, 154], Pd/C [152, 154, 155], $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{HClO}_4$ [156], нитроароматических соединений [152, 153], альдегидов и кетонов [6], карбкатионов [4] и некоторых других, более специфических реагентов [4]. Отметим, что для N-замещенных дигидропиримидина часто наблюдается и альтернативный путь гетероароматизации, связанный с отщеплением заместителя у атома азота [4]. Гетероароматические производные пиримидина, кроме того, легко образуются и в результате диспропорционирования их дигидропроизводных [4, 91, 157]. Дигидропроизводные азолопиримидинов легко гетероароматизируются под действием таких реагентов, как N-бромсукцинимид (NBS), Br_2/HOAc , SeO_2 , MnO_2 [114, 117, 119, 158-160]:

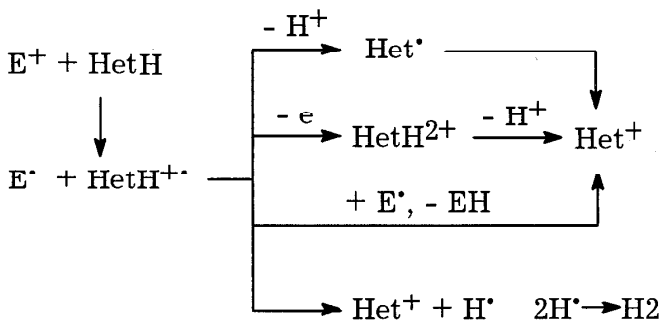


Важной особенностью метода синтеза гетероароматических азолопиримидинов через их дигидропроизводные является то, что при $R \neq R^2$ он выгодно отличается от известного способа формирования азолопиримидиновых систем реакцией β -дикетонс с аминазолами своей высокой региоселективностью.

Что касается механизма гетероароматизации, то дегидрирование гидроароматических соединений, ранее считавшееся реакцией гидридного переноса, в последнее время все чаще рассматривается как постадийный процесс, начинающийся с одноэлектронного окисления субстрата [140, 149]. Преимущественное направление распада образующегося на первой стадии катион-радикала — депротонирование, приводящее к нейтральному свободному радикалу, окисляющемуся впоследствии в гетероароматический катион. Значительно реже депротонированию предшествует окисление катион-радикала до дикатиона [140]. В том случае, когда перенос

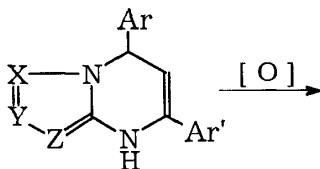
электрона приводит к возникновению наряду с катион-радикалом другого активного радикала, возможна, как считают [161], ароматизация катион-радикала за счет отрыва от него атома водорода в "клетке" растворителя, т.е. в участке пространства, где происходят повторные соударения двух частиц.

Возможен, наконец, и такой случай, когда катион-радикал претерпевает распад с выделением молекулярного водорода. Такой процесс зафиксирован, в частности, при окислении 2-фенил-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидина нитратом серебра [149].

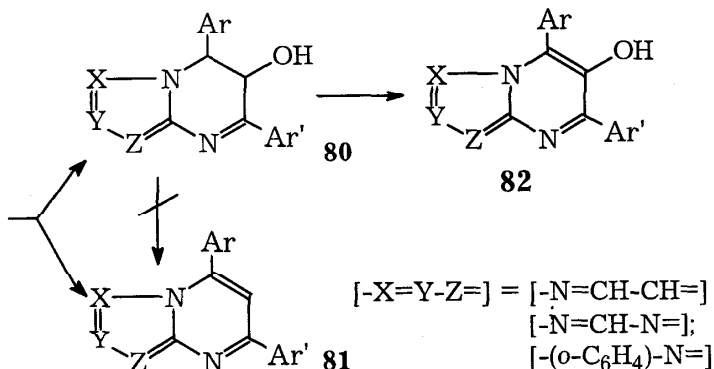


Отметим повышенную (по сравнению с неаннелированными дигидроазидами) устойчивость к гетероароматизации под действием кислорода воздуха дигидроазолопиримидиновых систем [158-160]. Окисление дигидроазолопиримидинов **45**, **47**, **49** облегчается их предварительной ионизацией в растворах спиртовых щелочей, при этом, наряду с гетероароматизацией наблюдается образование и оксизамещенных **82** [158]:

Способность к окислению в соответствующие оксизамещенные наиболее выражена у дигидропроизводных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **45** и пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола **49**, выдерживание растворов которых (CHCl_3 , ДМФА, спирты) в условиях доступа кислорода воздуха приводит к образованию соединений **79** в качестве основных (наряду с производными **81**) либо единственных продуктов реакции [115, 162]. Интересно, что оксизамещенные **13** проявили неожиданную при $\text{R} = \text{H}$ устойчивость к действию дегидратирующих реагентов, что в [115, 162] объяснялось неблагопри-

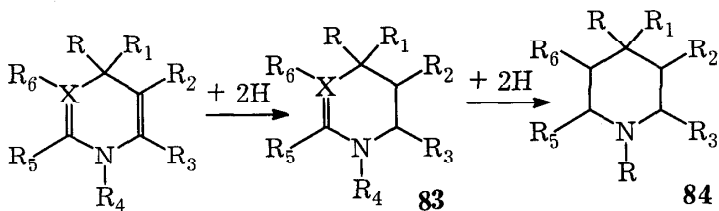


45, 47, 49



ятной для этого процесса (близкой к цисоидной) геометрией фрагмента $\text{CH}-\text{CON}$ дигидропиримидинового цикла.

Восстановление производных дигидропиридина может приводить как к тетрагидропроизводным **83**, так и к пиперидинам **84** [4].

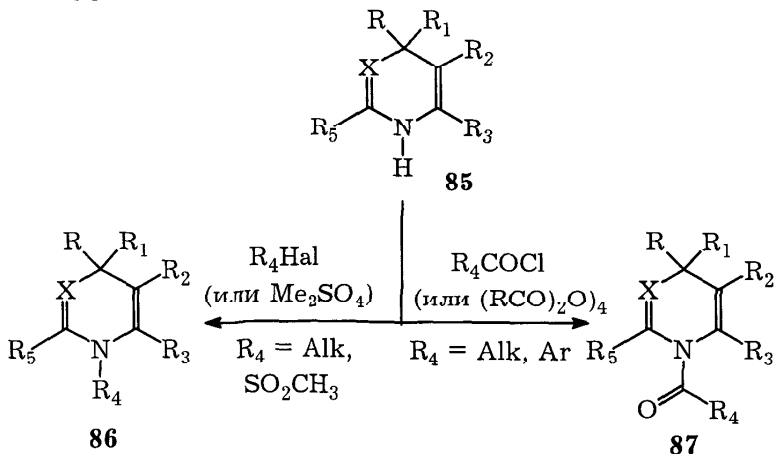


Показано [163], что реакции каталитического гидрирования дигидропиридинов можно остановить на стадии тетрагидропроизводных **83** лишь при дезактивации одной из двойных связей за

счет сопряжения с электроноакцепторными заместителями (R_2 или $R_6 = \text{COOEt}$, CN , CONHR). Стереоселективное восстановление в соответствующие тетрагидропроизводные наблюдается в случае гетероаннелированных систем ($R^5, R^6 = \text{Het}$, $X = \text{N}$ [158, 164]) под действием борогидрида натрия. В отсутствие стабилизирующих заместителей [165] либо в случае симметрично замещенных дигидропиридинов ($R^2=R^6$ [166]) как каталитическое гидрирование, так и использование LiAlH_4 , приводит исключительно к производным пиперидина **84**; иногда при этом наблюдается и восстановление функциональных групп. Восстановление дигидропиридинов (в том числе и симметрично замещенных) в соответствующие тетрагидропроизводные **83** удается осуществить действием более мягкого восстанавливающего реагента — триэтилсилана [167]; процесс протекает стереоселективно.

Реакции с электрофилами

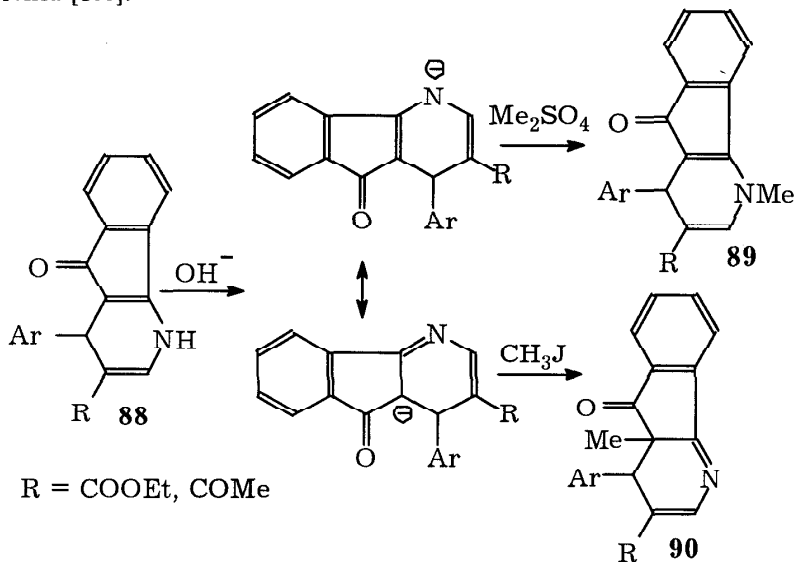
N-Незамещенные 1,4-дигидропиридины легко алкилируются и ацилируются в щелочных средах (либо при предварительной генерации соответствующего аниона действием NaN) по атому азота [4].



$X = \text{CR}_6$, N ; $\text{R} = \text{H}$, Alk , Ar ; R_1 , R_3 , $\text{R}_5 = \text{H}$, Alk ; R_2 , $\text{R}_6 = \text{COOEt}$, MeCO , CN

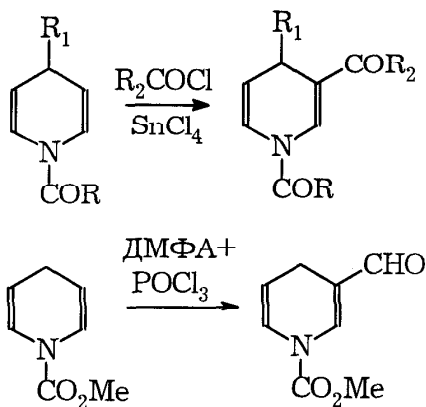
Также исключительно N-замещенные **86** и **87** образуются при алкилировании 4,6-дифенил-1,4-дигидропиримидина [5] и дигидротриазолопиримидинов ($R_5 + X = -N-CH=N-N$) [158].

В то же время, дигидроинденопиридины **88** при алкилировании могут образовывать как N-, так и C-алкилпроизводные **89** и **90**. При этом преимущественное направление алкилирования определяется, в первую очередь, природой алкилирующего реагента [168].



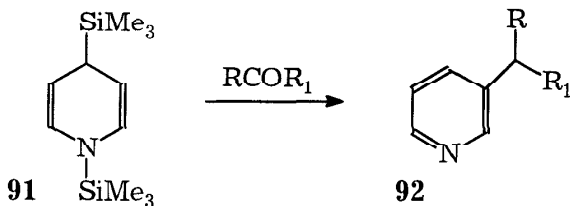
Наблюдаемое явление следует связать с амбидентностью соответствующего дигидропиридинам аниона. При взаимодействии с более жестким реагентом $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ в реакцию вступает жесткий реакционный центр аниона — атом азота (зарядовый контроль реакции). В реакции же с мягким иодистым метилом предпочтение имеет более мягкий карбанионный центр (орбитальный контроль). Отсутствие процессов C-алкилирования при действии галогеналкилов на соединения **85**, вероятно, связано с дезактивацией углеродных реакционных центров молекул 1,4-дигидропиридинов электроноакцепторными заместителями R_2 , R_6 .

Электроноизбыточность атомов C₍₃₎ и C₍₅₎ 1,4-дигидропири-
мидинов проявляется и в том, что эти соединения вступают в та-
кие классические реакции электрофильного замещения, как реак-
ции Фриделя-Крафтса и Вильсмайера [4].



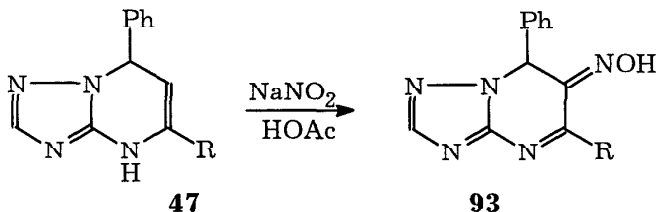
$\text{R} = \text{NEt}_2, \text{OEt}; \text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Alk}, \text{Ar}; \text{R}_3 = \text{H}, \text{Alk}.$

Взаимодействие соединения **91** с альдегидами и кетонами так-
же протекает по атому C₍₃₎ [4], однако осложняется последую-
щими превращениями, приводящими к 3-алкилпиридинам **92**.

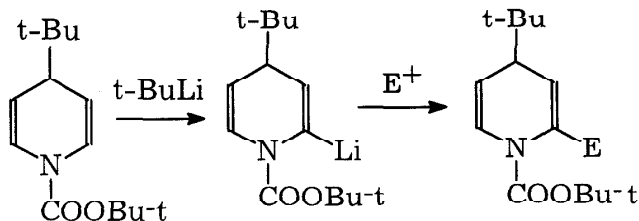


Отмеченная выше повышенная устойчивость дигидрострукту-
ры триазолопиримидинов **47** приводит к несколько необычному

направлению их взаимодействия с HNO_2 : в условиях широко распространенного метода гетероароматизации дигидроазинов — действии кислотных растворов NaNO_2 — соединения **47** подвергаются нитрозированию с образованием оксимов **93** [158, 160]:



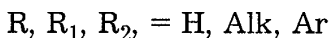
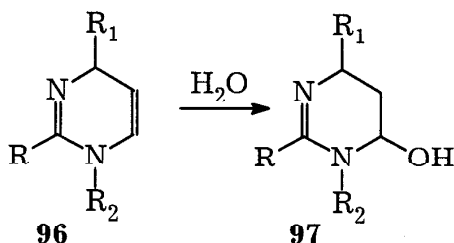
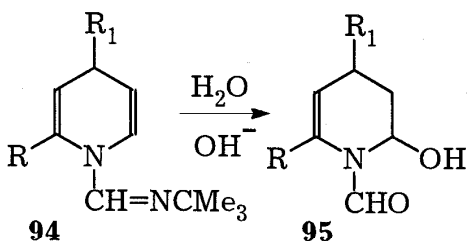
Электрофилы могут быть введены и в положение 2 дигидропиримидинового цикла путем предварительного металлирования субстрата действием *t*-бутиллития [169]:



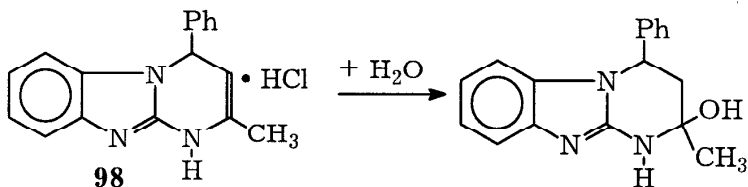
Реакции присоединения

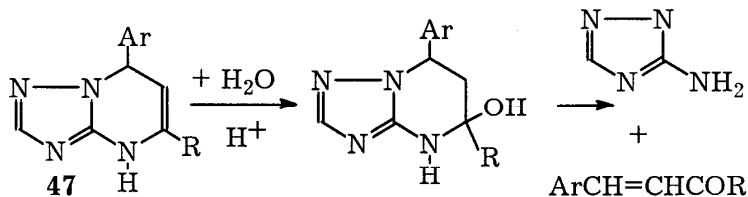
Дигидропроизводные пиридина и пиримидина способны присоединять нуклеофильные реагенты по одной из своих двойных связей. Так, нагревание соединения **94** в присутствии KOH приводит не только к его полному гидролизу по азометиновой группе; авторам [170] удалось выделить и продукт присоединения молекулы воды **95**. Еще легче присоединяют воду замещенные дигидропиримидина **96**: образование 6-оксизамещенных **97** наблюдается уже при выдерживании растворов исходных веществ в содержащих воду растворителях при отсутствии катализатора [5].

Аналогично реакции гидратации протекает взаимодействие производных дигидропиримидина со спиртами, гидразином и гидроксиламином [171].

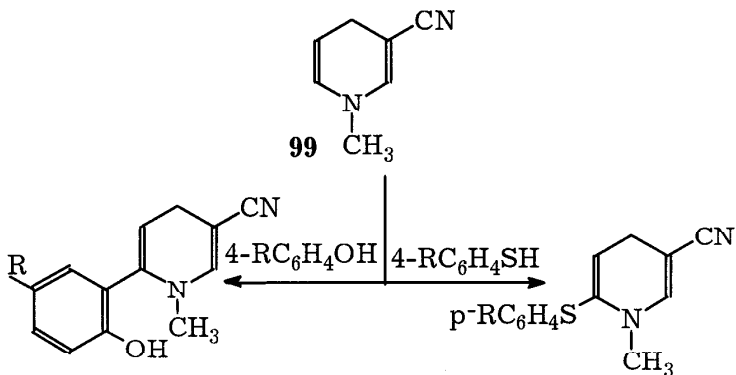


Нуклеофильное присоединение воды к гидрохлориду производного дигидробензимидазола **98** наблюдалось авторами [112]. Гидратация дигидроцикла, по всей видимости, является и первой стадией гидролитического расщепления дигидротриазолопиримидинов **47** на аминоазол и соответствующее непредельное карбонильное соединение [158, 160].





Дигидропиримидин **99** в щелочной среде реагирует с алкилфенолами и алкилтиофенолами, однако направление этих реакций различно [4].

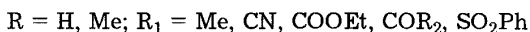
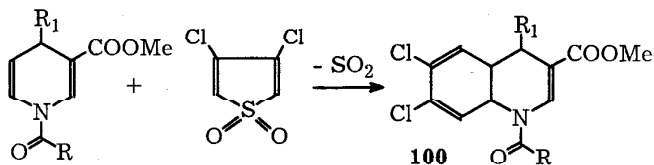


При наличии в дигидропиримидиновом ядре заместителей, содержащих нуклеофильные группы, возможна внутримолекулярная нуклеофильная атака этими группами положения 2 дигидропиримидинового цикла с образованием, в конечном итоге, сложных полициклических систем; эти реакции рассматриваются в следующем разделе.

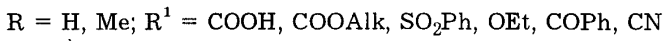
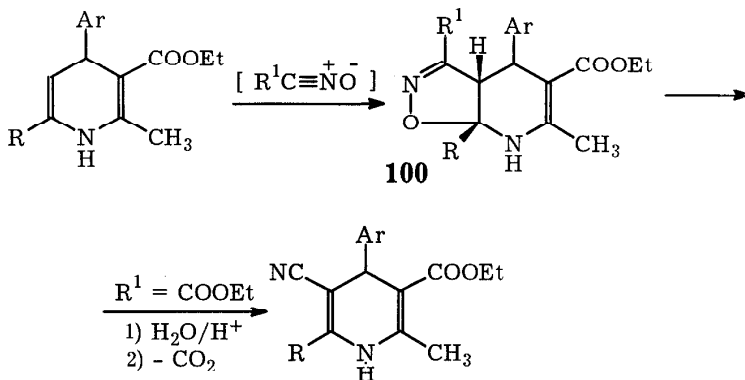
Реакции циклизации и гетероциклизации.

Высокая реакционность дигидроазолопиримидинов создает широкие потенциальные возможности их химической модификации, в том числе и в плане синтеза новых гетероциклических

ских систем. Так, наличие в 1,4-дигидропиридинах енаминной двойной связи обуславливает их способность к реакциям циклоприсоединения. Примером является присоединение 3,4-дихлортиофен-1,1-диоксида к дигидропиридинам, происходящее региоселективно с элиминированием SO_2 и образованием тетрагидрохинолина **100** [172]:



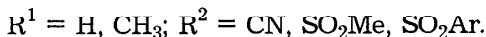
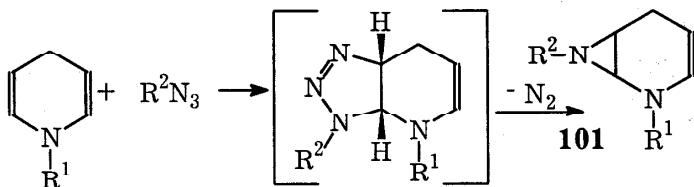
1,4-Дигидропиридины вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилоксидами с образованием изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **101** [173]. Направленность циклоприсоединения доказана идентификацией продуктов расщепления изоксазольного цикла:



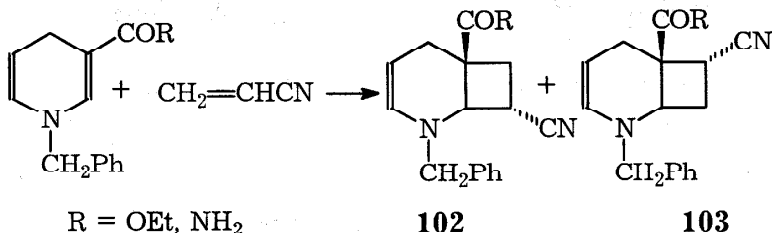
Для установления строения и стереохимии соединений **100** использованы спектроскопия ПМР и рентгеноструктурный анализ.

Отмечена чувствительность циклоприсоединения к стерическим эффектам.

Присоединение сульфонил- и цианазидов с последующим элиминированием азота приводит к образованию с высоким выходом аннелированных азиридиновым циклом производных тетрагидропиридина **101** [174]:

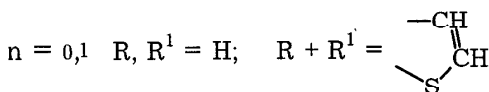
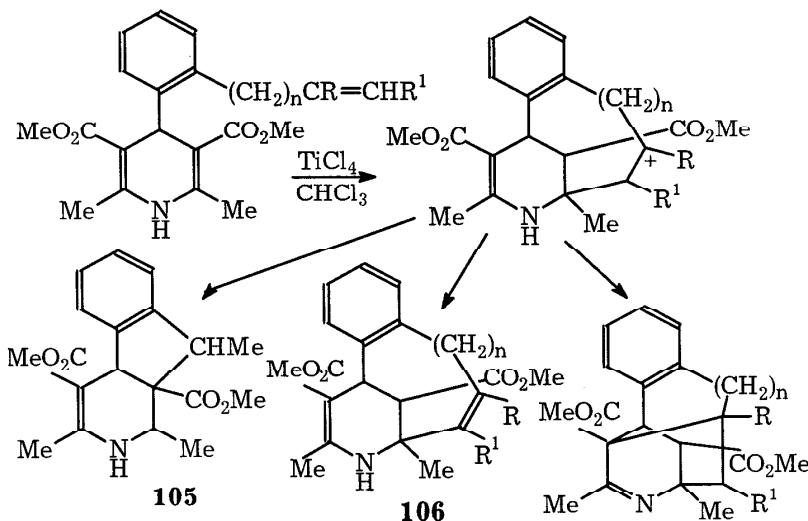
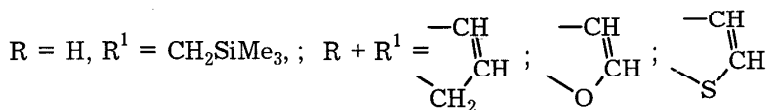
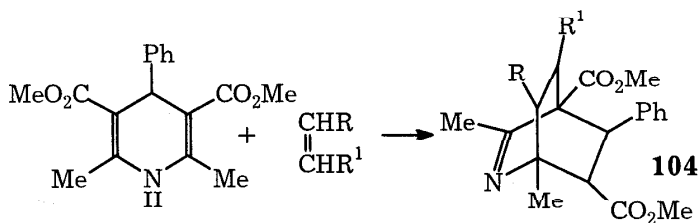


Имеются единичные примеры [2+2]-циклоприсоединения с участием 1,4-дигидропиридинов. Так, производные 1-бензил-1,4-дигидроникотиновой кислоты фотохимически присоединяют акрилонитрил с образованием изомерных циклобутапиридинов **102**, **103** [175]:

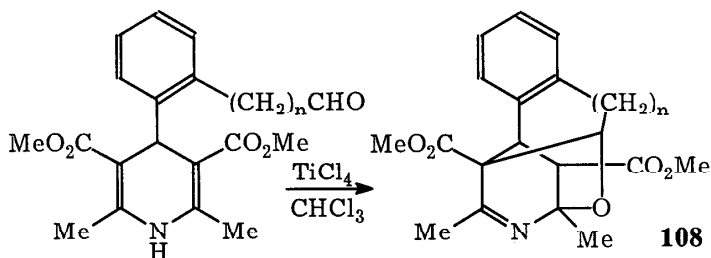


Ряд публикаций [176] посвящен реакциям присоединения олефинов к 1,4-дигидропиридинам под действием кислот Льюиса, а также реакциям внутримолекулярного присоединения в 1,4-дигидропиридинах с *o*-алкениларильными заместителями в 4-м по-

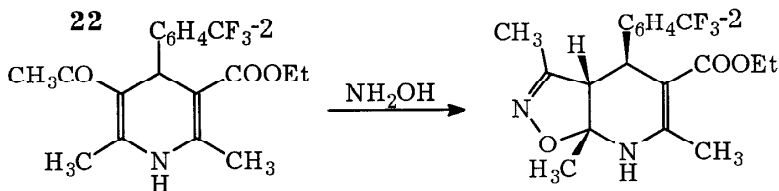
ложении приводящим к образованию сложных полициклических систем **104-107**:

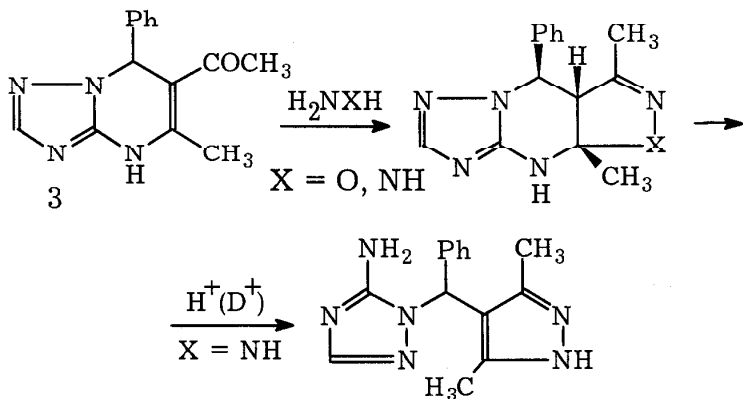


Циклизация соответствующих о-формилалкилпроизводных в аналогичных условиях приводит к соединению **108**:



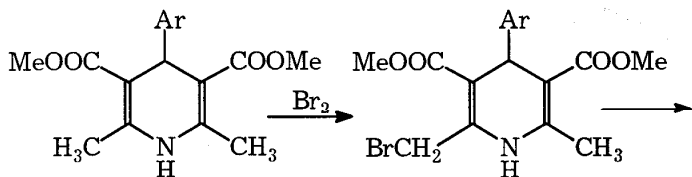
1,4-Дигидропиридины, содержащие в 3-м положении карбонильную группу, аналогично α,β -непредельным карбонильным соединениям могут вступать в реакции циклоконденсации с 1,2-бинуклеофилами. Так, соединение **109** в реакции с гидроксиламином дает производное изоксазолина **110** [173, 177 59,47]. Таким же образом взаимодействует с гидразином и гидроксиламином аналогичное производное дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина **111** [178]:

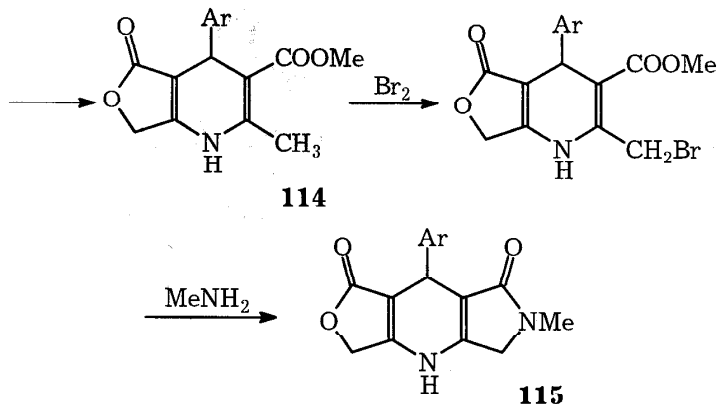




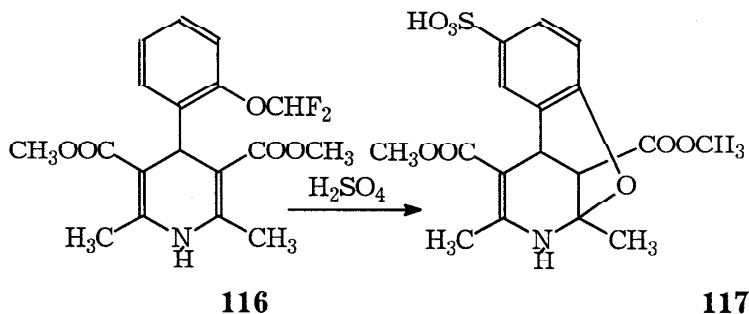
Отметим, что соединение **112** ($X = NH$) весьма нестабильно в кислых средах: раскрытие тетрагидропиримидинового ядра с образованием триарилметанового производного **113** происходит даже в присутствии обычно содержащихся в хлороформе примесей HCl ; это превращение хорошо контролируется ПМР-спектрально.

Циклизация 3-карбметоксипроизводных 1,4-дигидропиридина под действием брома приводит к тетрагидрофуру[3,4-*b*]пиридинам **114** [179]; продукты их дальнейшего бромирования при взаимодействии с аминами способны давать производные пирроло[3,4-*e*]пиридина **115** [180]:

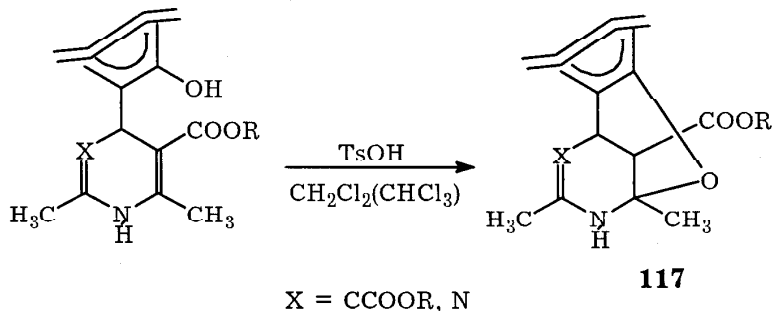




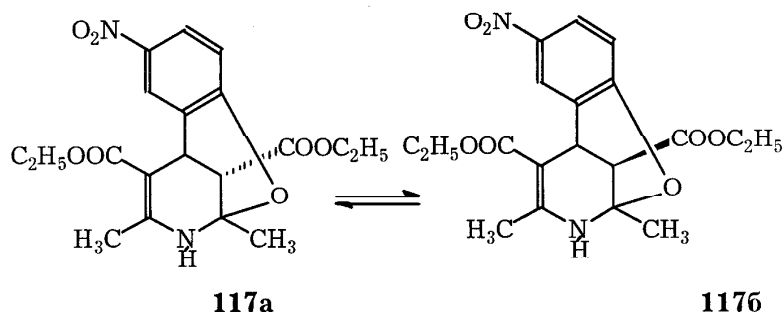
Сульфирование 4-(2-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридина **116** сопровождается циклизацией с участием углеродного атома во 2-м положении дигидропиридина [181]:



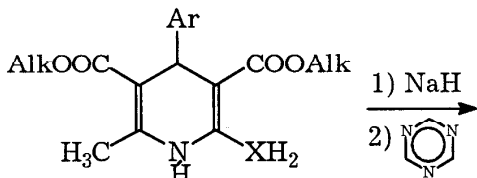
Образование аналогичных гетероциклических систем **117** наблюдается и при циклизации соответствующих *o*-оксиарильных производных 1,4-дигидроазинов в мягких условиях [182, 183]:



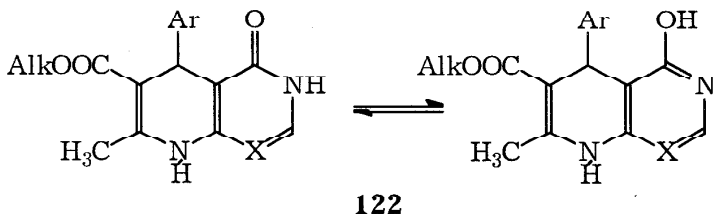
В работе [182] описано выделение обоих возможных стерео-изомеров; для стереохимического отнесения успешно использован метод ПМР-спектроскопии. Установлено существование равнове-сия между стереоизомерами в спиртовых растворах, катализируе-мого кислотами и нагреванием:



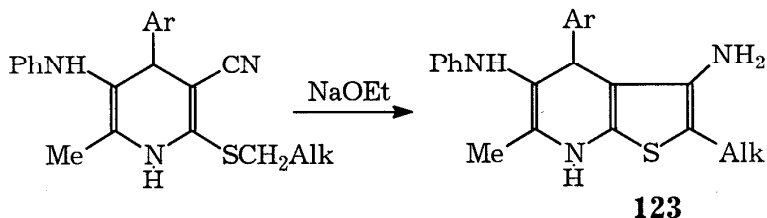
Циклизация о-аминофенилпроизводных 1,4-дигидропиридина приводит к аналогичным гетероциклическим системам **118**, одна-ко сопровождается перегруппировками и окислением с образова-нием большого числа побочных продуктов (**119-121**) [184]; строе-ние некоторых из них (напр. **120**) вызывает серьезные сомнения.



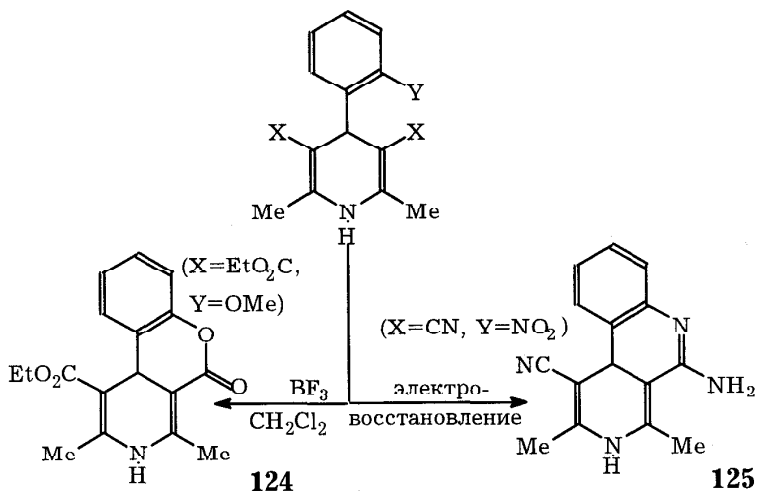
X = CH, N



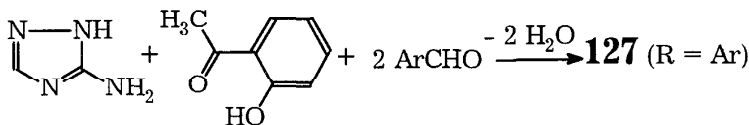
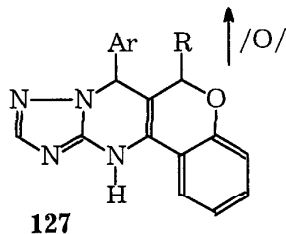
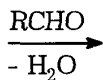
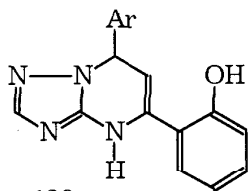
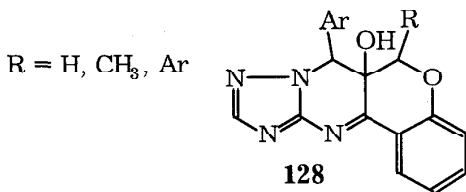
Примером гетероциклизации с участием заместителей во 2-м и 3-м положениях дигидропиридинового цикла является также циклизация 3-циано-2-алкилмеркаптопиридинов в среде NaOEt, приводящая к производным тисенопиридина **123** [187]:



Дигидропиридины, аннелированные бензопирановой (**124**) либо хинолиновой (**125**) системами, получены из соответствующих 4-(*o*-арил)-замещенных циклизацией с участием заместителей в третьем положении дигидропиридина [182, 189]:



Аннелированные бензопирановым ядром триазолопиримидины **127** (обычно в виде смеси диастереомеров) могут быть получены

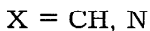
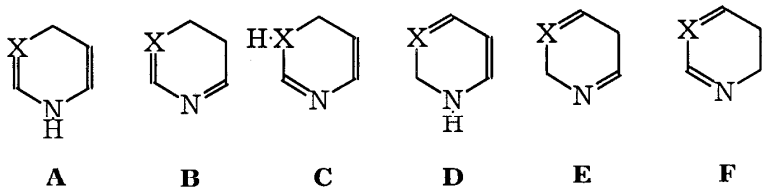


циклизацией 5-(2-оксиарилзамещенных дигидротриазолопиримидинов **126** под действием альдегидов либо непосредственно конденсацией 3-амино-1,2,4-триазола с *o*-оксиацетофеноном и двумя молями альдегида; в последнем случае образование дигидроазиновой компоненты конденсации — соединений **126** — происходит непосредственно в реакционной смеси [189]. Соединения **127** относительно легко окисляются кислородом воздуха в соответствующие оксизамещенные **128**; дигидроструктура пиримидинового ядра при этом сохраняется.

Таким образом, к настоящему времени разработан ряд эффективных подходов к синтезу гетероциклов на базе производных дигидроазинов, что создает широкие возможности “конструирования” новых гетероциклических систем на основе различных функционально замещенных дигидроазатетероциклов.

2.4. Таутомерия дигидропроизводных пиридина и пиримидина

Для дигидропроизводных пиридина и пиримидина возможны по 5 изомерных структур (**A** — **F**, для дигидропиримидина **B** — **C**, для дигидропиримидина **B** = **F**). При этом дигидроформы **A** и **B**, **D** и **E** связаны имин-енаминным таутомерным равновесием, а **A** и **C** (при $X = N$) — таутомерией амидинового типа.



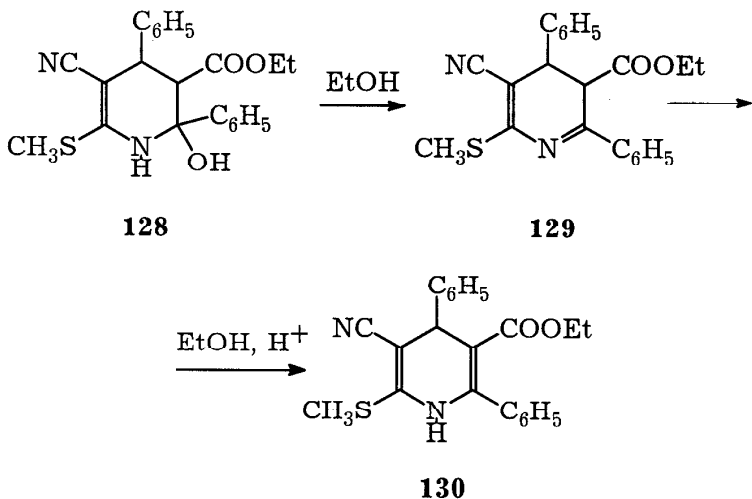
Известно, что в ациклическом ряду имин-енаминное таутомерное равновесие, как правило, практически нацело смещено в сторону иминных таутомерных форм, что связано с энергетической неравноценностью соответствующих связей (вычисленная

по аддитивной схеме сумма энергий связей $C=N$, $C-C$ и $C-H$ на 15-20 ккал выше энергий связей $C-N$, $C=C$ и NH). Однако в случае дигидроазинов существенный энергетический вклад вносят и различия в стерической напряженности различных типов дигидросистем: большая энергетическая стабильность 1,4-дигидроформ по сравнению с 1,2-дигидроизомерами может компенсировать и даже перекрывать “аддитивно-энергетический” фактор (например в случае равновесия между **A** и **B**). Важно также отметить, что, наряду с эффектами, достаточно известными в ациклическом ряду (конъюгация, H -связи и т. д.), на положение таутомерных равновесий дигидроазинов существенное влияние могут оказывать и такие электронные эффекты, как взаимодействие “изолированных” π -систем через связь и через пространство. Так, повышенную стабильность дигидроформ **D** при $X=N$ иногда связывают с образованием единой “гомоароматической” π -системы [5] (см. стр. 55-56).

По данным квантовохимических расчетов неэмпирическим методом в базисе 4-31G [132] относительная стабильность незамещенных изомерных дигидропиридинов падает в ряду $A > D > B(C) > F > E$. Аналогичные результаты получены методом MINDO/3 [190]. Последовательность в стабильности незамещенных дигидропиримидинов (*ab initio* [5]) несколько иная ($C > A > D > E > B(F)$). Экспериментальные данные по замещенным дигидроазином, в целом, подтверждают результаты расчетов. Однако при достаточно близких энергиях дигидросистем (например, **A** и **C** в дигидропиримидинах) заместители могут оказывать существенное влияние на их относительную стабильность. На основе данных о реальном положении таутомерных равновесий в ряду дигидропиримидинов автором [5] отмечены следующие закономерности: относительную стабильность NII-форм повышают введенные в β -положение к NH -группе электроноакцепторные группы; напротив, электронодонорные заместители в α - или γ -положениях к атому азота стабилизируют иминные формы.

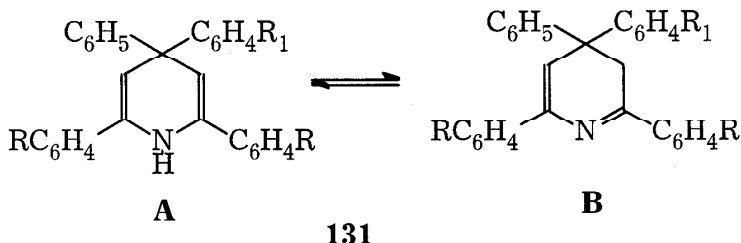
Отметим, что зафиксировать экспериментальным путем образование равновесных таутомерных форм дигидроазинов можно лишь при близости их энергий, что на практике встречается относительно редко. Так, анализ литературных данных показывает, что

для дигидропроизводных пиридина **A(B)**, как правило, предпочтительна дигидроформа **A**. Имеются лишь отдельные сообщения [191, 192] о выделении способных к таутомерному превращению производных дигидропиридина в иминной форме **B**. Так, соединение **129** получено дегидратацией оксипроизводного **128** в относительно мягких условиях [191]. В кислых средах соединение **129** полностью переходит в термодинамически более стабильную 1,4-дигидроформу **130**. Образования равновесных смесей иминных и енаминных таутомерных форм при этом не наблюдалось.

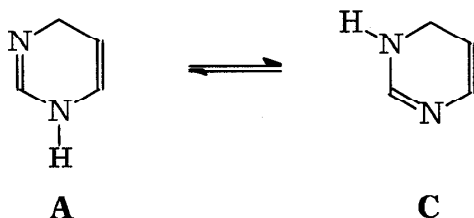


Тем не менее, в работе [193] методом ЯМР установлено, что тетраарилзамещенные дигидропиримидина **131** в растворах CDCl_3 образуют смеси дигидроформ **A** и **B** в сопоставимых количествах. Путем исследования температурной зависимости таутомерного состава получены термодинамические характеристики таутомерного равновесия. Также было показано, что переход от растворов в CDCl_3 к растворам в DMCO-D_6 приводит к полному переходу соединений в 1,4-дигидроформу **A**, что связывается со стабилизацией этого таутомера водородной связью $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{S}$. Анализ

влияния заместителей R и R₁ на положение равновесия в цитируемой работе не производился.



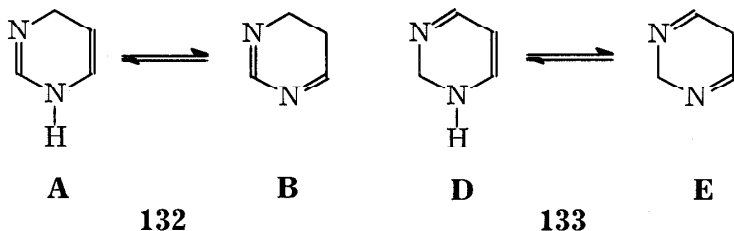
Наиболее изученным видом таутомерного равновесия в ряду дигидропиримидинов является таутомерия амидинового типа:



Энергии замещенных дигидропиримидинов данного строения обычно отличаются незначительно и образование ими смесей таутомерных форм является достаточно типичным явлением [5]. Взаимопревращения дигидроформ **A** и **C** связаны с переносом протона с одного гетероатома на другой и поэтому отличаются высокой скоростью таутомерного перехода. Это явилось основной причиной того, что авторами [194] при ПМР спектральных исследованиях дигидропиримидинов даже при -88 °С наблюдались лишь усредненные спектры обеих таутомерных форм. В дальнейшем амидиновая таутомерия дигидропиримидинов интенсивно исследовалась В.Вайсом с соавторами [5, 195-197], а также группой японских исследователей [198]. При этом было показано, что тау-

томерное превращение эффективно катализируется даже следовыми количествами кислот и воды, его скорость также заметно возрастает с повышением концентрации. Поэтому для регистрации ПМР спектров индивидуальных таутомеров необходимыми условиями является тщательная очистка растворителей и низкая концентрация соединения в растворе. При исследовании кинетики таутомерных превращений [197] показано, что они могут осуществляться по двум конкурирующим механизмам, которым соответствуют кинетические уравнения первого и второго порядка. Реакция первого порядка несомненно требует участия растворителя в процессе переноса протона. Реакция второго порядка сводится к межмолекулярному протонному обмену с участием двух молекул дигидропиримидина и является ответственной за ускорение таутомерного перехода с ростом концентрации [5, 195]. Констатируется зависимость скорости переноса протона от степени делокализации неподеленной электронной пары азота [5].

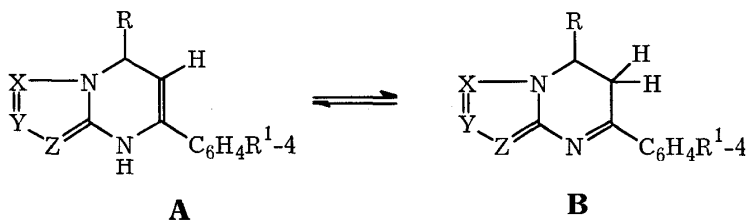
Для дигидропиримидинов теоретически возможны также два вида имин-енаминной таутомерии:



Установлено, что сам незамещенный дигидропиримидин **133** существует исключительно в таутомерной форме **D**. Однако, введение в положение 4 и 6 фенильных заместителей приводит к тому, что энергии таутомеров сближаются и 4,6-дифенил-1,2(2,5)-дигидро-пиримидин образует в растворах CDCl_3 смесь таутомерных форм **D** и **E** с соотношением 2:1 [5]. Дигидропиримидины **133**, содержащие в 4-ом и 6-ом положении электронодонорные заместители, уже полностью существуют в дигидроформе **E** [199].

Данные о таутомерном равновесии $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$ для дигидропиримидина **132** и его замещенных в литературе отсутствуют. Напро-

тив, в ряду гетероанелированных пиримидиновых систем образование смесей дигидроформ А и В является достаточно распространенным явлением в силу близости их энергетических характеристик (АМ1 [130]). Как следствие, даже незначительные структурные изменения могут оказывать существенное влияние на положение равновесия, что, наряду с относительной легкостью экспериментального определения содержания таутомерных форм в растворах (в первую очередь, путем сопоставления интегральных интенсивностей соответствующих групп сигналов в спектрах ПМР), делает дигидроазолопиримидины удобными моделями для изучения данного вида таутомерии. Полученные авторами настоящей работы экспериментальные данные о равновесных таутомерных составах [102, 114-119, 159, 162, 200-206] позволяют, на наш взгляд, сделать ряд обобщений.



Для анализа факторов, определяющих положение таутомерного равновесия в ряду дигидроазолопиримидинов, целесообразно рассматривать характер изменения равновесного состава при варьировании одного-двух и постоянстве остальных структурных фрагментов молекулы. Сгруппированные таким образом данные выборочно отражены в таблицах 1, 2.

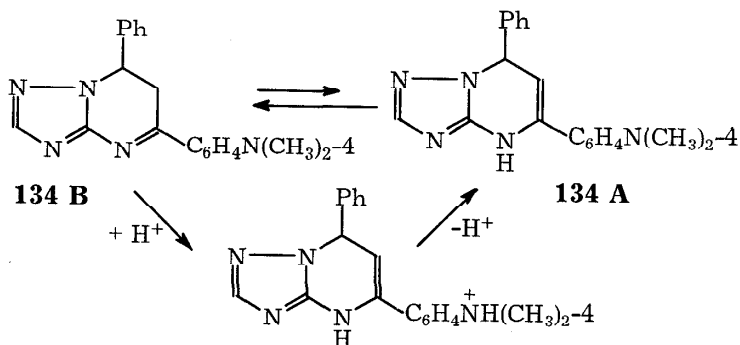
На положение таутомерного равновесия определяющее влияние оказывает природа аннелированного азольного цикла. При этом наблюдается смещение равновесия в сторону формы В при снижении электроноакцепторных свойств азольного цикла. Так, большинство дигидропроизводных пиразоло[1,5-а]- ($X = N$, $Y, Z = C(R)$) и имидазо[1,2-а]пиримидина ($X, Z = C(R)$, $Y = N$) как в твердом состоянии, так и в растворах существуют преимущественно в дигидроформе В. В то же время для дигидропиримидинов, аннелированных 1,2,4-триазольным, тетразольным либо бензимидазольным циклами, преобладающей является форма А [102].

Содержание таутомеров В в растворах (%)

X	Y	Z	Раство- ритель	R									
				H		CH ₃		C ₆ H ₅					
				R ¹									
				NO ₂	H	MeO	H	MeO	NO ₂	H	Me	MeO	Me ₂ N
N	N	N	DMCO-d ₆						0	0	0	0	40
			CF ₃ COOH						0	0	0	40	0
N	CH	N	DMCO-d ₆	0	15	40	0	10	0	0	0	0	55
			CF ₃ COOH	0	50	90	45	90	0	15	35	60	0
	o-C ₆ H ₄	N	DMCO-d ₆	0	0	20	0	0	0	0	0	0	60
			CF ₃ COOH	5	55	80	70	90	0	50	70	90	0
CH	C(Ph)	N	DMCO d ₆	80	80	100	100	100	90	95	90	95	95
N	C(Ph)		DMCO-d ₆	90	90	95	100	100	100	10	10	100	
										0	0		

В рядах дигидропроизводных 1,2,4-триазоло-, тетразоло[1,5-*a*]-пиримидинов и пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов наблюдается вы-
раженная тенденция к относительной стабилизации форм В с по-
вышением электронодонорного характера R¹. Это следует объяс-
нить проявлением конъюгационных эффектов, так как именно в
дигидроформе В реализуется возможность сопряжения R¹ с элек-
троноакцепторными азометиновой группой и азольным фрагмен-
том молекулы. При снижении электроноакцепторного воздей-
ствия азольного фрагмента на остальную часть молекулы (имида-
зо- и пиразолопиримидины) влияние заместителя R¹ на таутомер-
ный состав нивелируется.

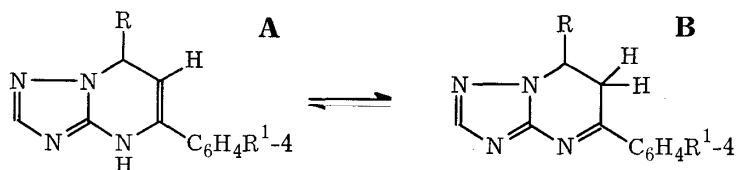
Отмеченные закономерности использованы для выделения ин-
дивидуальных дигидроформ соединения 134 [205]. Это вещество
кристаллизуется из спиртов и хлороформа в виде преобладающей
в этих растворах иминной формы В. В растворах же в CF₃COOH
диметиламиногруппа протонируется и приобретает электроноак-
цепторный характер, вследствие чего наблюдается практически
полный переход соединения 134 в дигидроформу А, в виде кото-
рой его и удастся закристаллизовать после быстрой нейтрализа-
ции раствора.



Таутомерное равновесие в ряду дигидро-1,2,4-триазолопиримидинов мало чувствительно к электронному характеру заместителей R [102, 204, 206]; наблюдается лишь слабовыраженная тенденция к его смещению в сторону дигидроформ В с усилением электронодонорного характера R. В то же время, данные работ [136, 200] свидетельствуют о заметном влиянии на положение таутомерного равновесия объема заместителя, вводимого в положение 7 дигидротриазолопиримидинового бицикла (табл. 2).

Таблица 2

Содержание таутомера В (%) в растворах

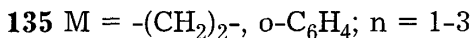
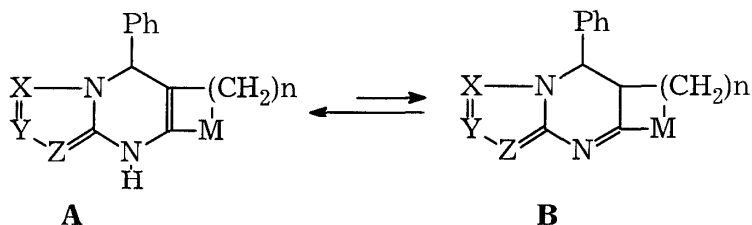


R ¹	Растворитель	R			
		H	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅
1	2	3	4	5	6
H	CDCl ₃	20	20	0	0
	DMCO-D ₆	15	0	0	0
	CF ₃ COOD	50	45	10	15

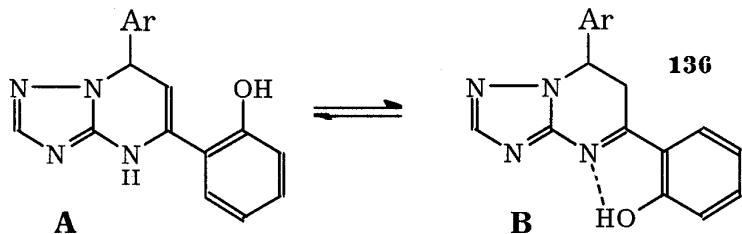
1	2	3	4	5	6
CH ₃ O	CDCl ₃	65	65	30	35
	DMCO-D ₆	40	10	0	0
	CF ₃ COOD	90	90	65	60

Вероятной причиной повышения равновесной концентрации таутомеров **A** при увеличении объема **R** является различие в особенностях конформационного поведения 4,7- и 6,7-дигидроазолопиримидинов (см. раздел 2.2), а именно высокая конформационная лабильность дигидроформ **A**, позволяющая занимать заместителю более благоприятное, чем в форме **B**, положение.

Действие стерических факторов еще заметнее в случае дигидроазолопиримидинов **135**, аннелированных по пиримидиновому ядру гидрированным карбоциклом [102]. Независимо от характера азольного и карбоциклического ядер эти вещества практически всегда существуют в енаминной дигидроформе.



В производных дигидроазолопиримидинов, содержащих о-оксиарильный заместитель (соединения **136**), существенным фактором, дополнительно стабилизирующим иминную таутомерную форму, выступает внутримолекулярная водородная связь [202-204], условия для образования которой в иминном таутомере предпочтительнее.



Проявлением действия этого фактора является и явно выраженное влияние на равновесный состав природы растворителя. Основной причиной смещения таутомерного равновесия в сторону дигидроформы **A** при переходе от CDCl_3 к $i\text{-PrOH}$ и DMSO-D_6 является конкуренция, с одной стороны, межмолекулярной Н-связи молекул гетероцикла с молекулами растворителя, с другой — внутримолекулярной водородной связи. Однако, отмеченное в [202] отсутствие симбатности изменения равновесного таутомерного состава соединений **136** с протоноакцепторной способностью растворителя в ряду DMSO – DMF –пиридин указывает на значительную роль в наблюдаемом явлении и неспецифической сольватации. Сольватационные эффекты использованы для выделения обеих форм соединения **136** ($\text{X} = \text{Z} = \text{N}$, $\text{Y} = \text{CH}$; $\text{Ar} = \text{Ph}$), осуществленного путем кристаллизации из спиртов и хлороформа дигидроформы **B**, либо из DMSO — дигидроформы **A** [207].

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ НА ОСНОВЕ о-ДИАМИНОВ*

*“Так природа захотела,
почему — не наше дело”*

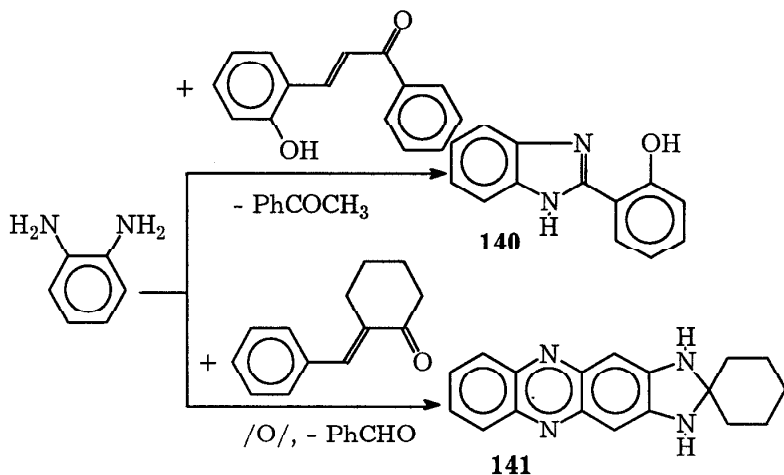
Б. Окунджава

Реакции ароматических неспределельных кетоноров с о-диаминами характеризуются многообразием направлений формирования нового гетероцикла, приводящим к различным, подчас неожиданным, структурам. Это связано с тем, что, во-первых, продукты “нормального” взаимодействия неспределельного кетона с о-диамином — дигидрированные ди- и триазепиновые системы — весьма химически лабильны и способны к дальнейшим, обычно многостадийным превращениям. Во-вторых, при наличии альтернативы, процесс образования семичленных гетероциклов заметно менее термодинамически выгоден, чем шести- и пятичленных структур (особенно гетероароматических). Как следствие — распространенными явлениями при взаимодействии о-диаминов с халконами являются наложение на процесс конденсации вторичных химических превращений либо протекание реакции по альтернативным направлениям. Такая неоднозначность нашла свое отражение в достаточно длительных литературных дискуссиях по строению образующихся продуктов: достаточно отметить, что некоторым из них последовательно приписывалось по три и более различных структур. В данной главе сделана попытка систематизации накопленных к настоящему времени в литературе данных с целью выявления общих закономерностей, позволяющих использовать реакции о-диаминов с халконами в целевом синтезе гетероциклов.

* Авторы выражают глубокую признательность доц. Н.Н. Колос за полезную консультативную помощь, оказанную при написании этой главы.

бликовано в 1977 г [212]. Практически в это же время аналогичный результат получен и на кафедре органической химии ХГУ [213].

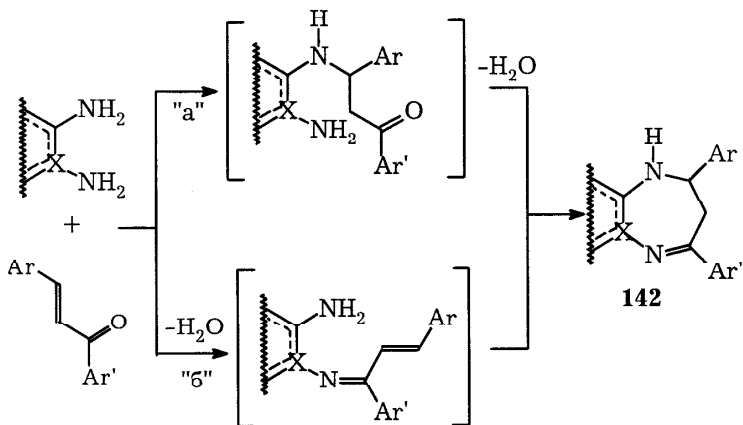
В ходе более подробных исследований данной реакции было убедительно показано, что ее первой стадией является β -аминирование непредельного кетона и образование аддукта **137**. В дальнейшем установлен общий характер взаимодействия ФДА с замещенными халконами и их винилогами [214, 215]. В [214] отмечены и неудачные попытки синтеза ароматических замещенных дигидробензодиазепинов исходя из 1,2-диаминоантрахинона, 4-нитро-, 4-нитрил-, 4,6-дихлор- и N-фенилзамещенных *o*-фенилендиаминов. Не приводит к диазепиновым производным и конденсация ФДА с *o*-оксихалконом либо бензальциклогексаном. В первом случае единственным выделенным продуктом взаимодействия оказался 2-(2-оксифенил)бензимидазол **140**, во втором — производное феноксазина **141**.



В последние годы в качестве компонентов конденсации с α,β -непредельными кетонами интенсивно изучались диамины гетероциклического ряда — производные пиразола [216, 217], имидазола

[218], тстразола [219], пиридина [220] и пиримидина [20, 221]. Несмотря на то, что предлагаемая в сообщениях [219, 221] структура образующихся в этих случаях соединений оказалась ошибочной (см. раздел 3.3), имеющиеся в литературе достоверные данные о синтезе производные ди- (**142**, X = C) и триазепинов (**142**, X = N), аннелированных различными гетероциклами. позволяют сделать некоторые обобщения.

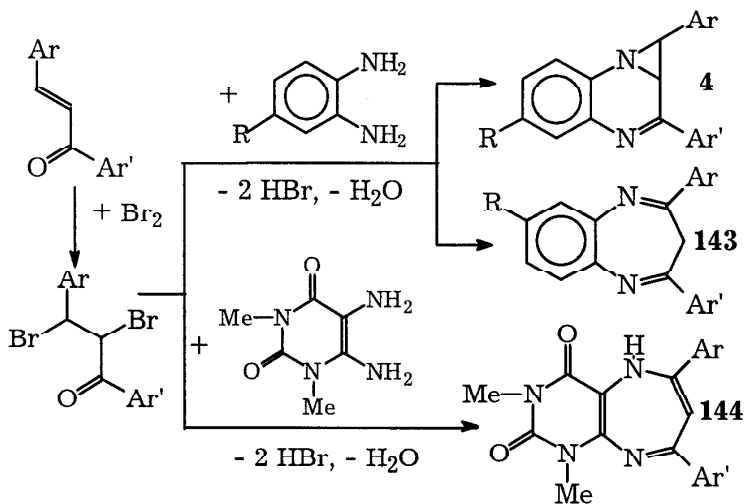
Так, отметим, что в реакциях гетероциклических диаминов первой стадией уже не обязательно является β -аминирование: процесс может протекать и через конденсацию кето- и амино- групп (реакция "б").



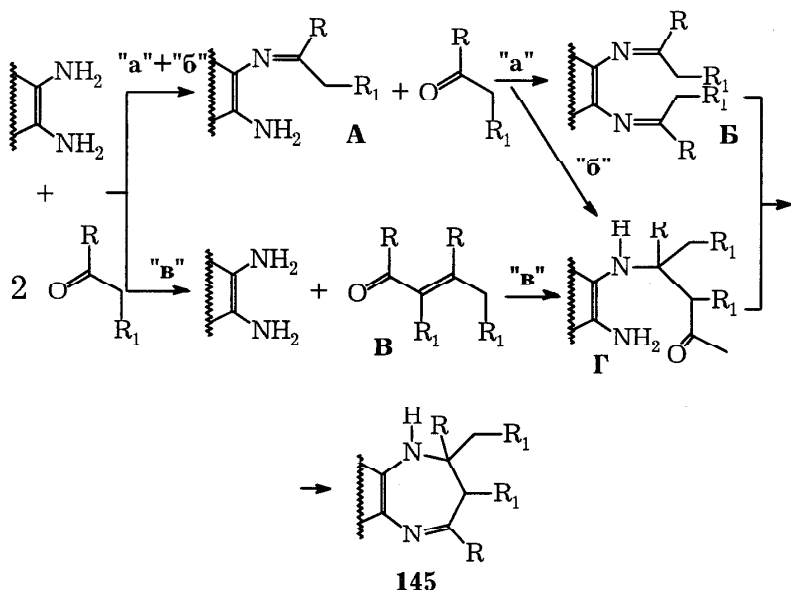
В случае неэквивалентности аминогрупп диамина возникает вопрос о направленности циклоконденсации. Систематизация накопленных экспериментальных данных позволила установить следующую закономерность [220]: при X = C в образовании азометиновой связи принимает участие наиболее основный атом азота исходного диамина, если же X = N, то в этом процессе участвует "гидразинная" аминогруппа. Таким образом, с карбонильной группой халконов всегда взаимодействует наиболее нуклеофильный по отношению к этой группе реакционный центр. Эта закономерность соблюдается независимо от последовательности

стадий циклоконденсации (пути "а" и "б"), т.е. в первой стадии реакции может принимать участие и не самый реакционноспособный центр бинуклеофила. Вышесказанное говорит в пользу того, что образование дигидрированных ди- и триазепиновых систем идет под термодинамическим контролем.

Синтез аннелированных diaзепинов на основе ароматических непредельных кетонов может включать предварительное превращение халконов в соответствующие 1,3-диарил-2,3-дибромпропан-3-оны (халкондибромиды). Как отмечалось в главе 1, взаимодействие ФДА и ряда его замещенных с халкондибромидами приводит к образованию производных азиридина **4**. Однако в случае 4-нитро-ФДА, в зависимости от условий, могут быть получены как азиринохиноксалины **4** ($R=NO_2$), так и производные бензодиазепина **143** [222]. К diaзепиновым производным **144** приводит конденсация халкондибромидов с 5,6-диамино-1,3-диметилурацилом [223], азиридиновые производные в этой реакции выделены не были. Отметим, что образование соединений **143** и **144** происходит в результате циклизации промежуточных β -енаминокетонов [222, 223], легко выделяемых из реакционной смеси.



Так же как и в случае 1,3-бинуклеофилов, известны реакции образования гетероциклов при взаимодействии 1,2-диаминов непосредственно с синтетическими предшественниками непредельных кетонов — кетонами, содержащими активированную метильную либо метиленовую группу. Циклоконденсация обычно протекает в условиях кислотного катализа и носит достаточно общий характер: этим методом получены разнообразные замещенные как бензо-, так и гетероаннелированные дигидродиазепины **145** [224-226].; имеется пример синтеза и на основе ациклического диаминомалеонитрила [227]. При этом также встает вопрос о механизме реакции, связанный с неоднозначностью последовательностей стадий конденсации (пути "а"- "в"):



Путь "в" включает образование β-аминокетонов **Г** присоединением диамина к непредельному кетону, путь "б" — образование

тех же соединений взаимодействием азометинов с метилкетонами. Первые стадии пути "б" есть не что иное, как конденсация Кневенагеля с образованием анила "А" с последующим его взаимодействием с кетоном и образованием на второй стадии нестабильного β -аддукта Г. В случае реакции Кневенагеля затем следует гидраминное расщепление последнего с освобождением катализирующего реакцию амина и образованием непредельного кетона. При наличии же у амина второго нуклеофильного центра существует возможность стабилизации β -аминокетонов за счет внутримолекулярной конденсации в дигидробензодиазепины. Для аминов, имеющих только один нуклеофильный центр, механизм катализа в реакции Кневенагеля с образованием анилов в качестве интермедиатов (путь "б"), вероятно, наиболее распространен, хотя и не всегда строго доказан [228]. Альтернативный путь "в" на первой стадии представляет собой кротоновую конденсацию, в которой аминосоединение не участвует в качестве специфического катализирующего агента. Что же касается пути "а", то он вообще не связан с кротоновой конденсацией двух молекул кетона.

Альтернативные пути формирования дигидродиазепинового цикла в реакции диаминов с кетонами рассматривались в ряде работ [224-227]. Авторами [227], изучавшими взаимодействие ацетофенона с диаминоmaleонитрилом, выделен азометин типа А, способный к взаимодействию со вторым молекулом кетона с образованием Diazepinového производного. Тем не менее, учитывая способность к расщеплению азометинов на исходные соединения, данные [227] не позволяют отвергнуть и путь "в" циклоконденсации. Механизм "а" предлагался авторами [224] и для реакции ФДА с цикlopentанoном, однако интермедиат данной реакции выделен не был. Выводы работы [224] были поставлены под сомнение авторами [225], исследовавшими взаимодействие ФДА с цикlopentанoном, циклогексанoном и ацетофеноном. По их мнению, реакция протекает через самоконденсацию двух молекул кетона и последующее взаимодействие непредельного карбонильного соединения с ФДА (путь "в"). Для проверки предложенного механизма была изучена реакция цикlopentанона с *n*-анизидином вместо

ФДА. Однако выделить ожидаемый β -аддукт (соединение, аналогичное интермедиату Г) авторам [225] не удалось. Таким образом, вопрос о механизме циклоконденсации остался открытым. Однако в процессе дальнейших более подробных исследований реакции ФДА и его замещенных с ацетиларенами [226] был получен ряд экспериментальных фактов, указывающих на реализацию пути "а" реакции *o*-диаминов с метиларилкетонами:

— Продукт самоконденсации ацетофенона — β -дипнон (**B**, $R = Ph$, $R_1 = H$) — не реагирует в условиях основной методики с *o*-диаминами, содержащими электроноакцепторные заместители, тогда как сам ацетофенон в эти реакции вступает.

— При замене ФДА на близкий по основности *o*-толуидин не наблюдается образования ни кетонов **B**, ни β -аддуктов типа Г.

— Реакция образования дигидробензодиазепинов является обратимой: нагревание их растворов в полкисленном волном метаноле приводит к образованию исходных диамина и ацетиларена. В то же время дипноны **B** в этих условиях (как с добавками *o*-толуидина, так и без него) не испытывают ретроальдольного превращения.

— Бисазометины **B** образуются на первой стадии кислотно-катализируемой перегруппировки 2,4-дизамещенных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов в бензимидазолы (см. раздел 3.2). Условия этой перегруппировки идентичны условиям реакции гидролиза 2,2,4-тризамещенных дигидробензодиазепинов, следовательно аналогия в механизмах не может быть случайной и лишь наличие объемных метильных групп в бисазометинах кетонов **B** препятствует их циклизации в бензимидазолы.

Таким образом, в случае *o*-диаминов, как и в случае аминокетолов (см. гл. 2), их трехкомпонентная конденсация с кетонами протекает через последовательное взаимодействие амина с 2 молекулами кетона, но не через их предварительную кротоновую конденсацию. Однако в отличие от аминокетолов альтернативные методы гетероциклизации *o*-диаминов имеют одинаковую направленность (в случае несимметричных *o*-диаминов, азометиновая связь в конечном дигидробензодиазепине образуется с участием атома азота более нуклеофильной группы исходного диамина).

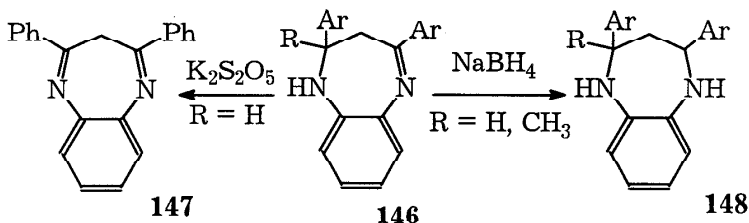
Это правило выполняется как в реакциях *o*-диаминов с непредельными кетонами, так и в реакциях трехкомпонентной конденсации с их синтетическими предшественниками.

3.2. Химические превращения дигидробензодиазепинов

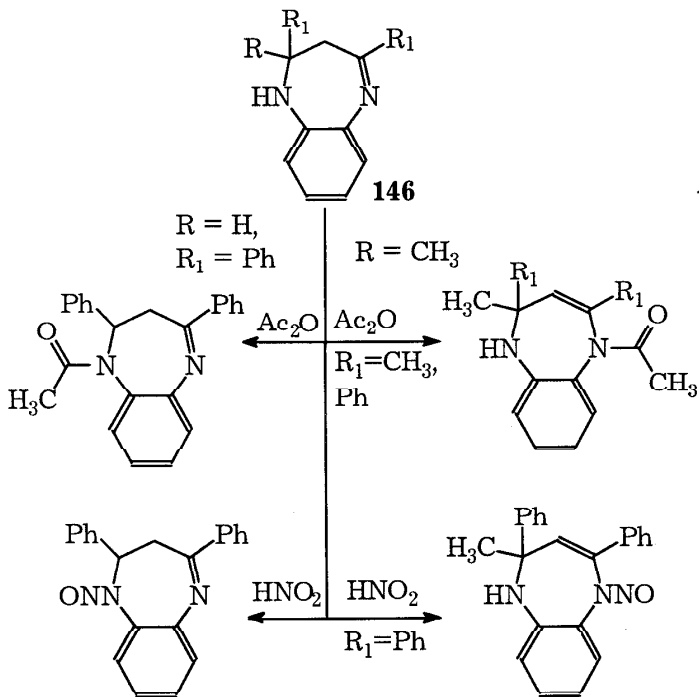
Химические свойства частично гидрированных семичленных гетероциклов изучены в значительно меньшей степени, чем свойства дигидроазиновых и дигидроазольных систем, рассмотренные в предыдущих главах. Наиболее полный, но отнюдь не исчерпывающий их анализ дан в работах [229, 230] для 2,4-дифенил- и 2-метил-2,4-дифенилзамещенных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина.

Окисление 2,3-дигидробензодиазепинов 146 разнообразными окислительными реагентами (H_2O_2 , SeO_2 , надкислоты и т.д.) обычно приводит к смолистым трудноидентифицируемым продуктам реакции. Получить с удовлетворительным выходом 3Н-1,5-бензодиазепин 147 удастся при использовании более мягкого окислителя — $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

Восстановление 2,4-дифенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина 146 ($\text{R} = \text{H}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$) борогидридом натрия приводит к эквимолекулярной смеси диастереомерных тетрагидропроизводных 148 [229]; напротив, восстановление 2-метил-2,4-диарилзамещенных этого бицикла в аналогичных условиях приводит только к одному из возможных изомеров 148 ($\text{R} = \text{CH}_3$), конфигурация которого, однако, не установлена [230].

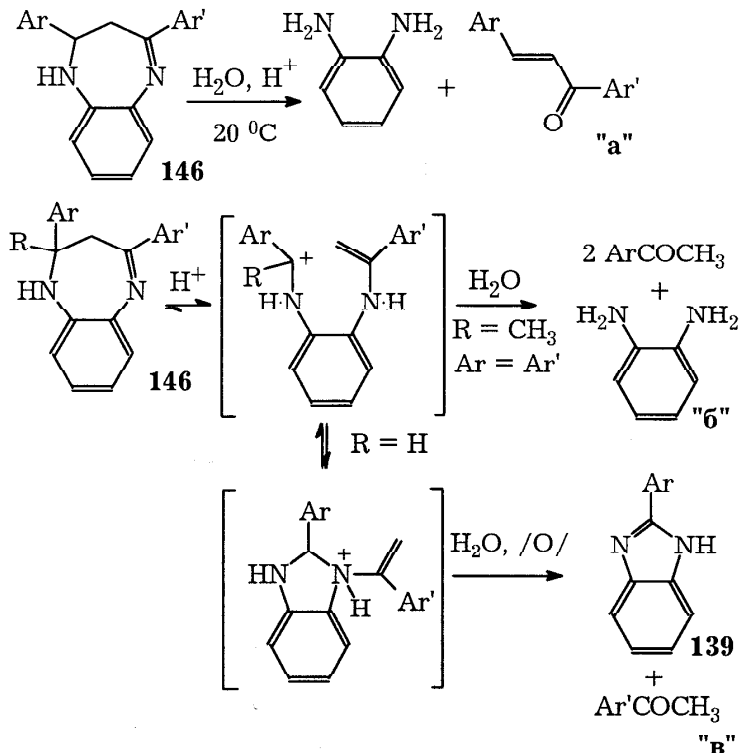


Из реакций, характеризующих замещенные дигидробензодиазепины **146** как циклические аминопроизводные, изучены их ацилирование и нитрозирование. Отметим различное направление этих реакций для 2,4-ди- и 2,2,4-тризамещенных: в первом случае во взаимодействии участвует NH-группа [229], во втором — азометиновый атом азота [225, 230]:



Имеются также сообщения о неудачных попытках алкилирования (MeI, Me₂SO₄), галогенирования (*трет*-бутилгипохлорид) и нитрования ароматических замещенных дигидробензодиазепина [214, 229], приводящих обычно лишь к деструкции семичленного гетероцикла. Деструктивные процессы вообще весьма характерны для дигидродиазепиновых систем и часто проявляются как

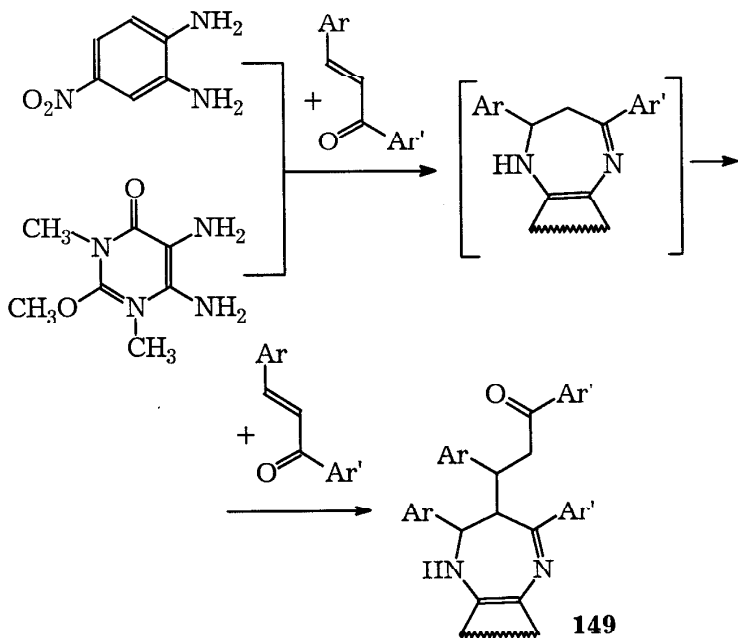
при синтезе, так и при исследовании свойств этих соединений. При этом наиболее распространены два направления разрушения семичленного гетероцикла: распад на о-диамин и карбонильные соединения (реакции "а" и "б") [229, 230] и бензимидазольная перегруппировка с отщеплением молекулы метиларилкетона (реакция "в") [231]:



Аналогично представленному выше механизму кислотнокатализируемого превращения в бензимидазолы 139 протекают термические перегруппировки дигидробензодиазепинов и процессы их фрагментации под действием электронного удара (через анало-

гичные радикальные и ион-радикальные интермедиаты) [131]. На способность перегруппировываться в имидазолы существенным образом влияют как заместители в дигидроцикле, так и характер аннелированного ядра. При этом некоторые гетероаннелированные ди- и триазепиновые системы часто оказываются уже достаточно устойчивыми, чтобы осуществлять их синтез в присутствии кислот и/или при высоких температурах.

Заключая рассмотрение химических свойств дигидродиазепиновых систем, приведем реакции 4-нитро-1,2-фенилендиамина [132] и 4,5-диамино-1-метил-2-метокси-1,6-дигидропиримидина-6 [133] с халконами. В этих случаях образующиеся первоначально дигидродиазепины взаимодействуют со второй молекулой кетона, образуя, в конечном итоге, аддукты **149**.

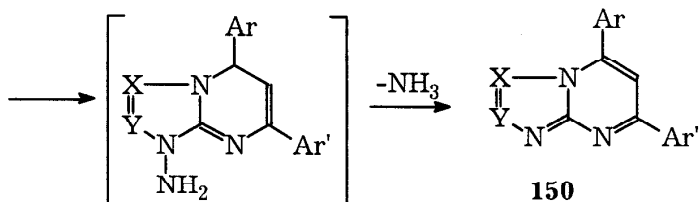
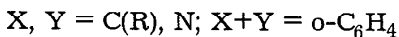
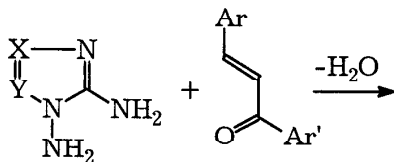


Иные реакции активного метиленового звена, весьма характерные, например, для 3-Н-1,5-бензодиазепинов [232], для аннелированных дигидро-1,5-дiazепинов в литературе не описаны.

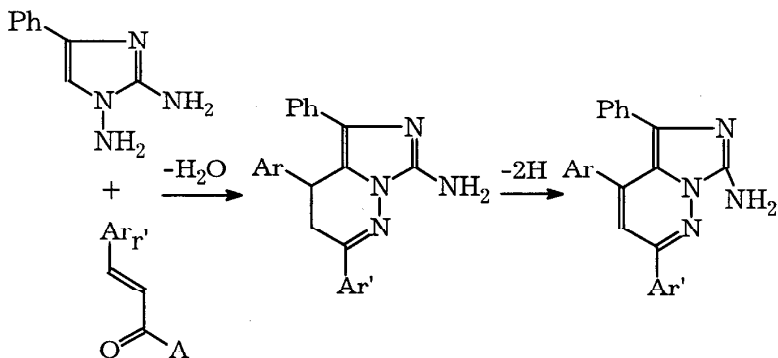
3.3. Пяти- и шестичленные гетероциклы на основе о-диаминов и непредельных кетонов

Как уже отмечалось, реакции α,β -непредельных кетонов с о-диаминными часто сопровождаются различными перегруппировочными и побочными процессами. Так, при осуществлении конденсации ФДА с халконом в присутствии кислотного катализатора либо при перегревании реакционной смеси конечным продуктом реакции оказывается 2-фенилбензимидазол [209, 214]; аналогичное явление наблюдается и для 2,3-диаминопиридина [220]. Учитывая наличие значительно более удобных синтетических подходов к 2-арил-замещенным бензимидазола и их гетероаннелированным аналогам (например, исходя из диаминов и кислот либо альдегидов [78]), это направление взаимодействия халконов с диаминными вряд ли может иметь самостоятельное синтетическое применение; данную реакцию скорее можно отнести к числу "вредных", осложняющих жизнь химику-синтетику процессов. Так, бензимидазольная перегруппировка явилась основной причиной неудач первых попыток синтеза ароматических замещенных дигидробензодиазепина [209], а в дальнейшем затруднила более подробное исследование их химических свойств.

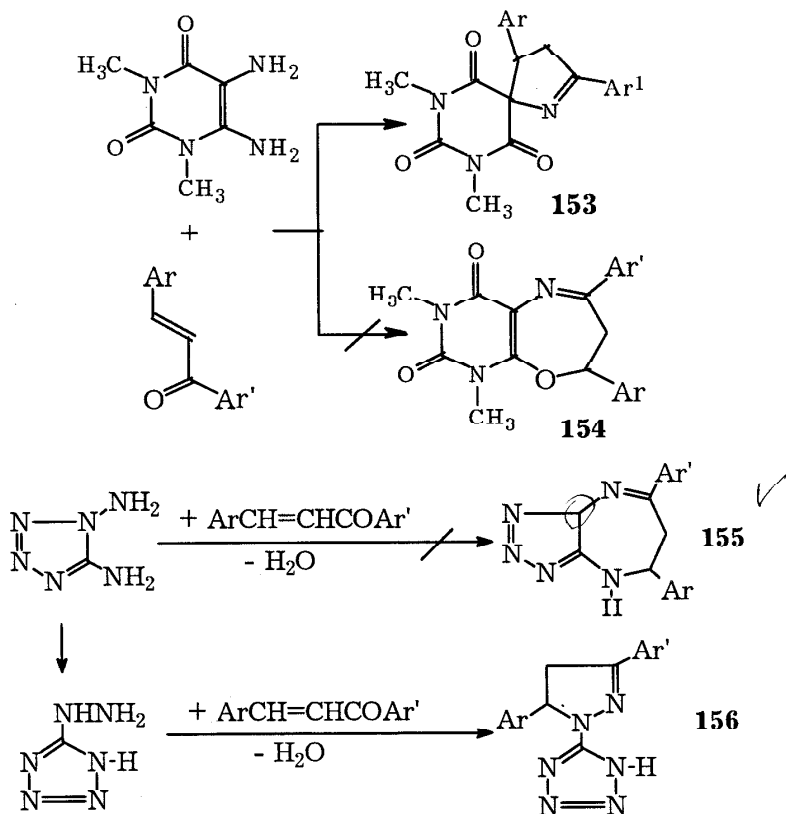
Более интересными как с практической, так и с теоретической точки зрения нам представляются реакции халконов с некоторыми о-диаминными, содержащими "гидразинную" аминогруппу (1,2-диаминобензимидазол, 3,4-ди- и 1,2,4-триаминотриазолы, [117, 119, 233]. В работе [233] впервые показана возможность образования в этих реакциях не триазепиновых систем, а замещенных азолопиримидинов **150**; в этом случае процесс циклоконденсации протекает с отщеплением не только молекулы воды, но и аммиака. Предлагаемый механизм такого направления циклоконденсации [117] включает формирование дигидроазолопиримидиновой системы с последующей ее гетероароматизацией путем элиминирования аминогруппы:



Интересно отметить, что аналогичная реакция, косвенно подтверждающая приведенный выше механизм, найдена для 1,2-диамино-4-фенилимидазола [234]; отличием является то, что в циклоконденсации участвует не атом азота, а π -избыточный углеродный реакционный центр и последующая гетероароматизация дигидропроизводного **151** в имидазопиридин **152** не требует элиминирования аминогруппы:

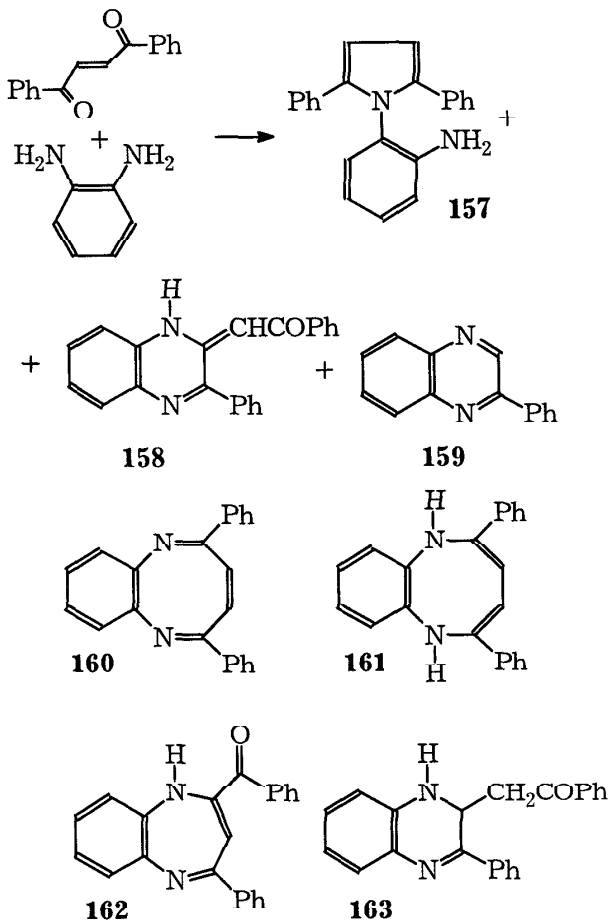


В процессе циклоконденсации со второй аминогруппой диамина может конкурировать не только *орто*-, но и *инсо*-атом гетероцикла. Такой, на наш взгляд, весьма нетривиальный результат получен при исследовании взаимодействия халконов с 5,6-диамино-1,3-диметилаурацилом [235]. При этом были опровергнуты данные [221] о оксазепиновом (**154**) строении продуктов этой реакции; образование в ней спиросистем **153** однозначно доказано с помощью РСА.



К образованию производных пиразолина **156** (но не дигидротетразолотриазепинов **155**, как считалось ранее [219]) приводит

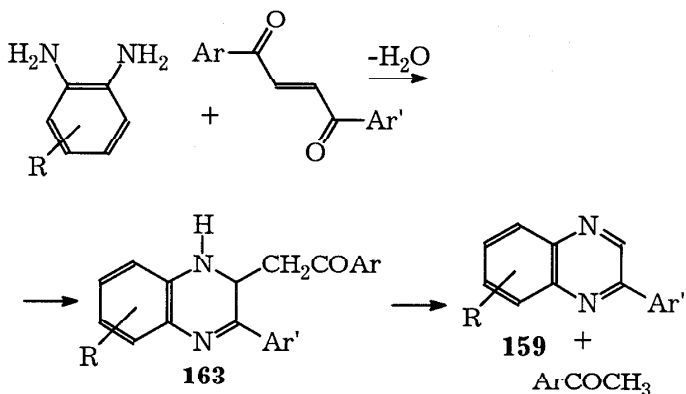
конденсация халконов с диаминотетразолом [236]. Строение соединений **156** убедительно доказано с помощью РСА; механизм их образования, по всей видимости, включает перегруппировку по Димроту либо исходного диамина (как приведено на схеме), либо одного из интермедиатов циклоконденсации.



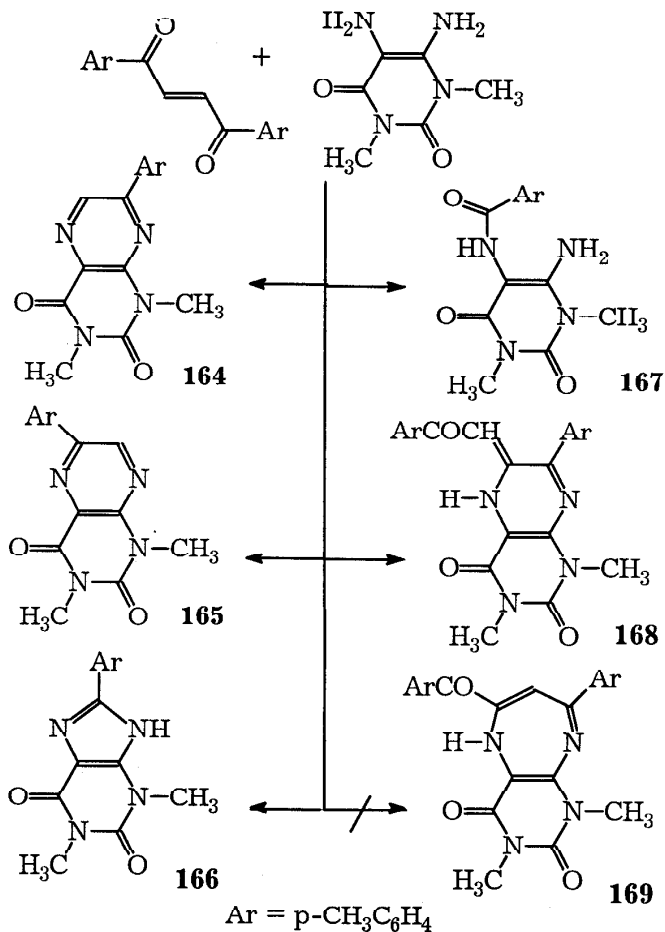
Большие сложности у исследователей вызвало изучение реакций *o*-диаминов с дибензоилэтиленом. Полиэлектрофильность молекулы этого кетона, а также возможность протекания в реакционных смесях окислительно-восстановительных процессов делает потенциально возможным образование в таких реакциях разнообразных гетероциклических систем. Это приводит к существенным трудностям в установлении строения получаемых соединений и явилось источником достаточно многочисленных ошибок. Так, за 5 лет (1970-1975 гг.) опубликовано 5 противоречащих друг другу сообщений, посвященных реакции дибензоилэтилена с ФДА [237-241]. В этих работах для двух гетероциклических продуктов реакции поочередно предлагалось 5 возможных структур (157, 158, 160-162) и только строение третьего продукта конденсации — ранее описанного 2-фенилхиноксалина 159 — установлено сразу. В конечном итоге удалось показать, что циклоконденсация может приводить к образованию производных пиррола и хиноксалина, и опровергнуты более ранние выводы о diaзепиновом и diaзоциновом строении соответствующих продуктов. Удалось также выделить интермедиат реакций образования соединений 158 и 159 — дигидрохиноксалин 163 [241].

Преимущество того или иного направления взаимодействия ФДА с дибензоилэтиленом существенным образом зависит от условий реакции. Так, кипячение исходных веществ в уксусной кислоте приводит к образованию фенацилиденхиноксалина 158 (обычно преобладающий продукт реакции), триарилпиррола 157 и 2-фенилхиноксалина 159. При осуществлении взаимодействия в кипящем метаноле в присутствии кислотного катализатора единственным гетероциклическим продуктом взаимодействия оказывается 2-фенилхиноксалин. Селективный синтез дигидрохиноксалина 163 удастся осуществить путем кратковременного кипячения в метаноле [241, 242]. Данный метод носит достаточно общий характер и применим к синтезу дигидрохиноксалинов на основе замещенных ФДА и диароилэтиленов [242]. При этом установлено, что в случае $Ar \neq Ar'$ преимущественная направленность реакции определяется поляризацией $C=C$ связи (электроноакцепторные свойства Ar в продукте конденсации всегда выше,

чем Ar'), что говорит в пользу β-аминирования как первой стадии взаимодействия. Как и в случае реакций образования дигидродиазепинов, при R ≠ H в формировании азометиновой связи принимает участие более нуклеофильный атом азота исходного диамина. Отметим, что дигидрохиноксалины **163** весьма неустойчивы к действию кислот и легко отщепляют молекулу метиларилкетона, превращаясь в арилхиноксалины **159**; это и объясняет их отсутствие в продуктах реакции ФДА с дибензоилэтиленом в кислых средах.



Также как и в случае ФДА, неоднозначность в строении продуктов возникает и в случае реакций гетероциклических *o*-диаминов с диаори́лэтиленами. Так, одному из продуктов конденсации 4,5-диамино-1,3-димети́лтурацила с 4,4'-диметилдибензоилэтиленом первоначально была приписана диазепиновая структура **169** [244]. Однако сопоставление спектральных характеристик этого соединения с характеристиками модельного бензоаннелированного аналога позволяет считать для этого соединения более вероятной пиримидопиразиновую структуру **168** [242]. Как и в случае ФДА, реакции образования соединения **168** сопутствует ряд параллельно идущих конденсационных процессов:



Таким образом, взаимодействие *o*-диаминов с непредельными 1,4-дикетонами приводит к образованию шести- либо пятичленных гетероциклов. Этот факт отражает большую термодинамическую выгодность процесса формирования этих циклов по сравнению с семичленными дигидродиазепиновыми системами.

ПРИЛОЖЕНИЕ*

(методики синтеза некоторых непредельных кетонов, бифункциональных аминов и примеры гетероциклизаций на их основе)

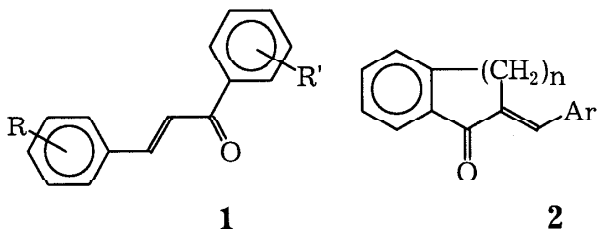
“Суха теория, мой друг, а древо жизни пышно зеленеет”

И. Гете, “Фауст”

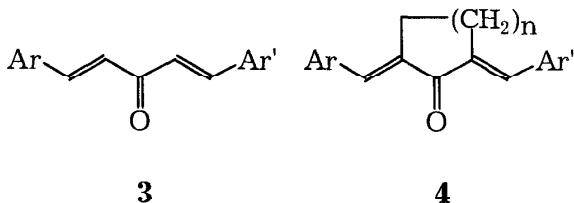
АРОМАТИЧЕСКИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ КЕТОНЫ

Наиболее общим и препаративно удобным методом синтеза ароматических непредельных кетонов является реакция кротоновой конденсации. Ниже приведены основные варианты применения этой реакции в синтезе 1,3-диарилпропенонов (халконов), моно- и диарилиденацетонов и циклоалканонов, диароилэтиленов и некоторых других нередельных карбонильных соединений.

Халконы (1), арилиденбензоциклоалканоны (2), диарилиденпроизводные ацетона (3) и циклоалканонов (4)



* Авторы признательны В.А. Чебанову и другим сотрудникам кафедры органической химии ХГУ за помощь в составлении данного раздела.



Метод А. Стехиометрические количества (0.01 М) кетона и альдегида растворяют в 10-30 мл метанола и добавляют по каплям 1-1.5 мл 5-10 % раствора КОН. Выделившиеся после стояния при комнатной температуре (1-24 ч) кристаллы отфильтровывают, промывают водным метанолом и кристаллизуют из соответствующих растворителей (обычно — метанол либо смеси бензол-гексан).

Данный метод удобен для получения большинства *n*- (*n'*-) и *m* (*m'*-) замещенных халкона **1** и арилиденпроизводных бензоциклоалканонов **2** с $n > 1$. При получении 2-арилиденинданонов (**2**, $n = 1$) температуру реакционной смеси выдерживают в пределах -10 — -5 °С. В синтезе 2'-гидроксихалкона и арилідентетралонов используют 50 % щелочь. При $R = Me_2N$ необходим дополнительный нагрев смеси вплоть до кипячения 1-6 ч. Использование в качестве метиленовой компоненты ацетона либо циклоалканонов в условиях методики А приводит к симметричным диарилиденпроизводным **3**, **4** (оптимальный выход — при двухкратном избытке альдегида); несимметрично замещенные диарилиденацетоны и диарилиденциклоалканоны получают по методу А из соответствующих моноарилиденпроизводных.

$T_{пл}$ и $\nu_{C=O}$ ряда халконов приведены в табл. 1.

В отдельных случаях (некоторые *o*-замещенные халконы, халконы, содержащие чувствительные к действию щелочей функциональные группы), реакцию кротоновой конденсации лучше осуществлять в условиях кислотного катализа (методы **Б** и **В**).

Метод Б. Стехиометрические количества (0.01 М) кетона и альдегида растворяют в 20-30 мл уксусной кислоты, добавляют по каплям 1-3 мл конц. H_2SO_4 и оставляют на 1-3 суток. Выпав-

ший осадок (иногда необходимо высаживание водой) отфильтровывают, промывают водой, 5-% аммиаком и затем опять водой и кристаллизуют из соответствующих растворителей.

Недостатком метода Б является низкая чистота выделяемого продукта и, как следствие, его значительные потери при очистке.

Метод В. 0.05 М кетона растворяют в минимальном количестве метанола и насыщают сухим HCl при охлаждении льдом. К полученному раствору добавляют метанольный раствор 0.05 мл альдегида, оставляют на 1-3 суток и отфильтровывают выпавший осадок.

Данный метод наиболее удобен, например, при синтезе о-нитрозамещенных халконов.

Арилиденацетоны

К раствору 0.1 М альдегида в 30-100 мл смеси ацетон-вода 2:1 при интенсивном перемешивании и охлаждении в бане с охлаждающей смесью добавляют 3 мл 10-% КОН и выдерживают при комнатной температуре в течение 3-х ч. После нейтрализации раствора разбавленной HCl продукт реакции экстрагируют бензолом. Экстракт сушат, бензол отгоняют, остаток очищают вакуумной перегонкой (низкоплавкие арилиденацетоны) либо перекристаллизацией из соответствующего растворителя.

Полученные соединения можно использовать в качестве метиленовой компоненты в синтезе несимметрично замещенных диарилиденацетонов 3 (см. выше).

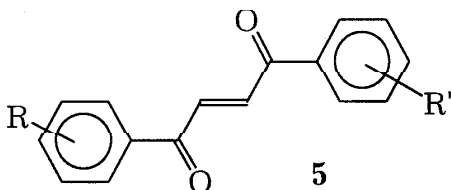
2-Арилиденциклоалканоны

22,6 мл Циклогексанона и 14.6 мл бензальдегида суспензируют в 430 мл воды и приливают раствор NaOH (15.5 г) в 71 мл воды. Смесь энергично перемешивают при комнатной температуре 4 ч, прибавляют 250 мл петролейного эфира, осажденный кетоспирт отделяют и промывают петролейным эфиром. Полученный продукт кипятят 2 ч с H₂O и щавелевой кислотой (может быть заменена муравьиной). Смесь охлаждают и экстрагируют эфиром.

Органический слой тщательно промывают раствором NaHCO_3 и сушат сульфатом натрия. Эфир упаривают, остаток перегоняют под вакуумом.

Аналогично получают замещенные 2-бензилиденциклогексаноны и 2-арилиденциклопентаноны, используемые, в свою очередь, для синтеза несимметричных диарилиденциклоалканонов **4**.

Диароилэтилены



К раствору 0.1 моль фенилглиоксаля (можно использовать гидрат) и 0.18 моль ацетофенона в 80 мл уксусной кислоты добавляют 2-3 капли H_2SO_4 и кипятят с обратным холодильником в течение 1.5-2 ч. После охлаждения смесь выливают на лед и оставляют на ночь. Выпавший продукт кристаллизуют из спирта. Т.пл. 86° ($\text{R} = \text{R}' = \text{H}$). Методика применима для синтеза большинства замещенных диароилэтиленов **5** (в том числе и несимметричных), чем выгодно отличается от синтезов на основе maleinového ангидрида.

Дипнон (β -метилхалкон) и его замещенные.

Существует значительное количество методик синтеза дипнонов, большинство из которых отличается низкими выходами, вызванными протеканием побочных реакций (в первую очередь — образование триарилбензолов) и препаративно неудобны. Ниже приведены два, на наш взгляд, наиболее удачных метода синтеза дипнона и его замещенных.

А. Смесь 345 г сухого ксилола, 120 г ацетофенона и 135 г третбутилата алюминия помещают в трехгорлую колбу, снабженную термометром, мешалкой и дефлегматором с присоединенным холодильником и приемником, снабженным хлоркальциевой трубкой. Температуру поддерживают 133-137°, при этом третбутиловый спирт медленно отгоняется. После отгонки спирта (~ 2 ч) реакционную смесь охлаждают до 100° и осторожно добавляют 40 мл воды. После гидролиза третбутилата (15 мин) продукт экстрагируют эфиром, отделяют от $\text{Al}(\text{OH})_3$, эфир и третбутанол отгоняют, остаток перегоняют под вакуумом. Выход 85-90 г.

Б. Раствор эквимольных количеств ацетофенона и SiCl_4 в небольшом количестве абсолютного спирта перемешивают в течении 3-4 ч, SiCl_4 разлагают водой, дипнон экстрагируют эфиром и после упаривания остаток перегоняют под вакуумом. Метод пригоден для синтеза многих замещенных дипнона [245] (в случае высококипящих производных продукт очищают кристаллизацией из спирта), однако полностью избежать образования заметных количеств побочных триарилбензолов обычно не удастся.

α -Метилхалкон (бензальпропиофенон)

Эквимольную смесь бензальдегида и пропиофенона насыщают HCl и оставляют стоять при охлаждении ледяной водой в течении 2 дней. Полученную желто-зеленую жидкость растворяют в эфире, промывают водой и насыщенным р-ром бисульфита натрия, сушат CaCl_2 и отгоняют растворитель. При нагревании полученного продукта происходит отщепление HCl и после перегонки под вакуумом получают бензальпропиофенон с $T_{\text{кип}}$ 190-192° при 28 мм рт. ст.

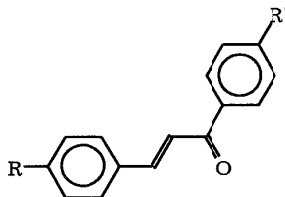
α -Фенилхалкон (бензальдезоксibenзоин)

1) Смесь 10 г дезоксибензоина и 5,4 г бензальдегида нагревают до получения прозрачного раствора, охлаждают до комнатной температуры и насыщают HCl . Смесь сначала темнеет, а через 4-5 ч превращается в кристаллическую массу, которую тщательно

отжимают на стеклянном фильтре и кристаллизуют из спирта, а затем из НОАс. Получают 13 г (75 %) 3-хлор-1,2,3-фенилпропанона-1 (6).

2) В 100 мл 20 % КОН нагретого до 60° , вносят при перемешивании 13 г 6. Сразу выпадает светло-желтый осадок α -фенилхалкона, который отфильтровывают, промывают и кристаллизуют из спирта. Выход 9 г. $T_{пл}$ 100° .

Основные характеристики халконов:

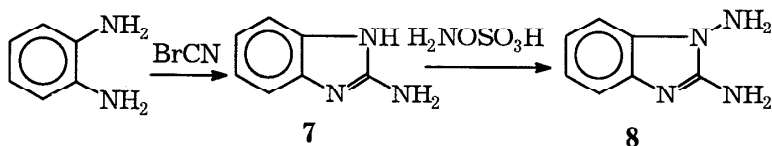


Замес- тители	Т.д.											
	$\nu_{C=O}$, см ⁻¹ (в ССl ₄), при наличии равновесия S-цис - S-транс - две полосы											
R R'	Me ₂ N	H ₂ N	2,4,6,- (MeO) ₃	2,4- (MeO) ₂	MeO	HO	CH ₃	C ₆ H ₅	H	Cl	Br	NO ₂
Me ₂ N	<u>159</u> 1643*	<u>240</u> 1650*	<u>163</u>	<u>117</u>	<u>130</u>	<u>222</u>	<u>180</u>	<u>155</u>	<u>168</u> 1662 1641			<u>206</u> 1680 1658
H ₂ N	<u>1650</u> *	<u>1650</u> *			<u>106</u> 1630*		<u>1648</u> *		<u>106</u> 1640*	<u>158</u> 1648		<u>196</u> 1640*
2,4,6,- (MeO) ₃	<u>154</u> 1633*		<u>157</u> 1716	<u>170</u> 1654 1674	<u>127</u> 1660	<u>1660</u>		<u>1658</u> *	<u>157</u> 1666	<u>1670</u>		<u>1675</u> 1655
2,4- (MeO) ₂	<u>99</u> 1640*	<u>1640</u> *	<u>157</u> 1650	<u>1662</u>	<u>101</u> 1645 1667	<u>182</u>	<u>1670</u>	<u>1675</u>	<u>105</u> 1666 1640	<u>1675</u>	<u>143</u>	<u>1680</u> 1655
MeO	<u>126</u> 1530	<u>1640</u> *	<u>157</u> 1650	<u>1662</u>	<u>101</u> 1645 1667	<u>182</u>	<u>1670</u>	<u>1675</u>	<u>105</u> 1666 1644	<u>1675</u>	<u>143</u>	<u>1680</u> 1665
HO	<u>210</u>				<u>187</u>	<u>203</u>	<u>193</u>		<u>174</u>	<u>194</u>	<u>213</u>	<u>249</u>
CH ₃	<u>119</u>	<u>1648</u> *		<u>1670</u>	<u>1675</u> 1650	<u>1675</u> 1650	<u>94</u>		<u>76.5</u> 1668 1649	<u>149</u>		<u>162</u> 1670 1665
C ₆ H ₅				<u>1670</u> 1650	<u>1675</u> 1650		<u>1655</u> *	<u>1670</u> *	<u>1668</u> 1648			<u>208</u> 1670 1643

Замес- тителн	Т.ш. $\nu_{C=O}$, см ⁻¹ (в CCl ₄), при наличии равновесия S-цис - S-транс - две полосы											
	Me ₂ N	H ₂ N	2,4,6,- (MeO) ₃	2,4- (MeO) ₂	MeO	HO	CH ₃	C ₆ H ₅	H	Cl	Br	NO ₂
H	<u>114</u> 1663 1641				<u>78</u> 1667 1644	<u>182</u>	<u>180</u> 1669 1649	<u>155</u> 1670 1652	<u>56</u> 1671 1650	<u>115</u> 1675 1652	<u>123</u> 1672 1650	<u>165</u> 1668 1647
Cl		<u>158</u> 1652*		1675 1655	1675 1655	<u>175</u>			<u>98</u>	<u>154</u>		<u>164</u>
Br						<u>170</u>			<u>103</u> 1673 1652	<u>165</u>	<u>185</u>	<u>164</u>
NO ₂	<u>221</u> 1680 1665											

*В KBr

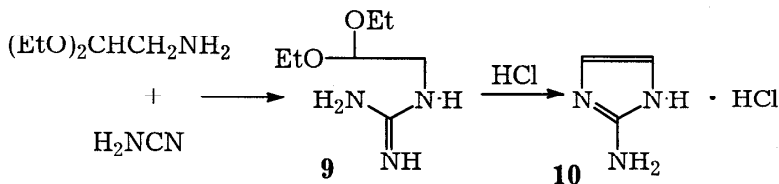
2-Амино- и 1,2-диаминобензимидазолы



2-Аминобензимидазол (7). 43.2 г о-Фенилендиаминa суспензируют в 400 мл воды и при охлаждении на ледяной бане и энергичном перемешивании добавляют 35.5 г бромциана (порциями в течение 30 мин). Смесь перемешивают еще 3 ч, фильтруют, подщелачивают водным раствором NaOH, выпавшее основание 7 отфильтровывают и кристаллизуют из воды либо водного ацетона. $T_{\text{пл}} 241^\circ$.

1,2-Диаминобензимидазол (8). К раствору 20 г 7 и 21 г KOH в 200 мл воды при $40-45^\circ$ за 5-7 мин порциями прибавляют нейтрализованный сухой NaHCO_3 раствор гидроксиламинсульфокислоты в 50 мл воды. Смесь перемешивают при этой температуре 30 мин, по охлаждении образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход 8 19 г (86 %), $T_{\text{пл}} 257-259^\circ$ (из воды) [246].

2-Аминоимидазол

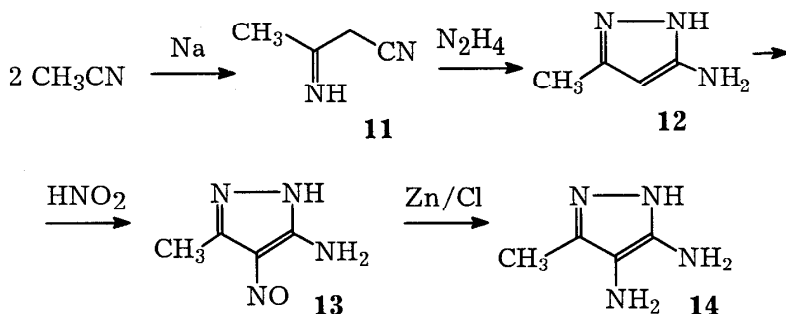


N-(2,2-Диэтоксипропил)гуанидин (9). Диэтилацетат аминоацетальдегида (4 г) нагревают 1 ч на водяной бане с цианамидом (2.5 г), растворенном в воде, содержащей несколько капель уксусной кислоты. После упаривания раствора под уменьшенным давлени-

ем, маслянистый осадок обрабатывают сухим эфиром, затем к полученной резиноподобной массе добавляют несколько капель ацетона и получают кристаллы **9** с Тпл 139-140° (из смеси эфир-этанол).

2-Аминоимидазола гидрохлорид (10). 1 г **9** растворяют в 3 мл конц. HCl и нагревают несколько минут на водяной бане. Реакционную смесь разбавляют водой, упаривают под уменьшенным давлением, вновь добавляют небольшое количество воды и получают с количественным выходом гидрохлорид 2-аминоимидазола с Тпл 155° [247].

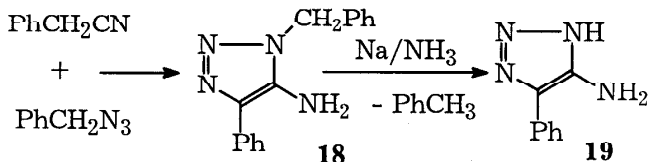
3-Амино- и 3,4-диамино-5-метилпиразолы



Диацетонитрил (11). 27.6 г Натрия кипятят в 100 мл толуола и при энергичном перемешивании резко охлаждают. После охлаждения толуол сливают, а к диспергированному натрию добавляют 150 мл сухого эфира. К полученной смеси при перемешивании очень медленно по каплям добавляют раствор 82 г ацетонитрила в 150 мл эфира. После окончания прикапывания реакционную смесь кипятят при слабом нагревании и энергичном перемешивании в течение 8 ч (реакция сильно экзотермична; необходимо использовать эффективный обратный холодильник и не допускать контакта неуспевающего конденсироваться эфира с нагревательными приборами !). Осадок натриевой соли диацетонитрила разлагают 100 мл воды. Образовавшийся маслянистый слой экстрагируют эфиром а экстракт сушат сульфатом магния. Эфир отгоняют, оставшееся масло кристаллизуется при охлаждении.

производного. Некоторые 4-амино-1,2,3-триазолы удобно получать деструкцией азапуринов. Подробный обзор методов синтеза amino-1,2,3-триазолов дан в [251]. Отдельные примеры приведены ниже.

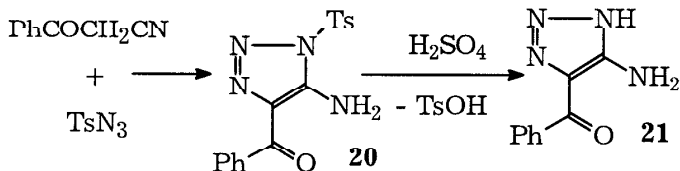
4-Амино-5-фенил-1,2,3-триазол



4-Амино-3-бензил-5-фенил-1,2,3-триазол (18). Смесь 80.0 г бензилазида и 70.2 г фенилацетонитрила кипятят 5 ч в растворе 13.8 г Na в 300 мл метанола. Выпавший после охлаждения осадок кристаллизуют из смеси этанол-бензол, отделяя неорганические примеси, и получают 111 г (14 с $T_{\text{пл}}$ 157°).

4-Амино-5-фенил-1,2,3-триазол (19). К суспензии 60.0 г 18 в жидком аммиаке добавляют порциями (не допускать разгерметизации установки!) натрия (~13.8 г) до тех пор пока временно появляющаяся сине-зеленая окраска не станет постоянной. Окрашенный раствор обесцвечивают, добавляя небольшое количество хлорида аммония и дают испариться аммиаку при комнатной температуре. Остаток смешивают с 250 мл воды, отфильтровывают непрореагировавший бензилазид (~2 г), подкисляют избытком конц. HCl и доводят водным аммиаком до pH 8. Выпавший осадок отделяют и кристаллизуют из воды. Получают 22.6 г 19 с $T_{\text{пл}}$ 124° [252].

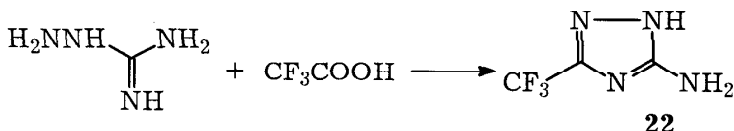
4-Амино-5-бензоил-1,2,3-триазол



4-Амино-5-бензоил-1,2,3-триазол (20). 0.1 моль бензоилацетонитрила смешивают с 200 мл 6 н NaOH: при этом вещество вначале растворяется, затем выпадает натриевая соль. Добавляют в течение 5 мин раствор 20 г тозилазида в 50 мл этанола и выдерживают температуру 20-25° (охлаждение льдом) в течение 20 мин. Реакционную смесь подкисляют при охлаждении 50 % серной кислотой, продукт экстрагируют CH₂Cl₂. Остаток после упаривания растворителя закристаллизовывается при стоянии. Выход 26%.

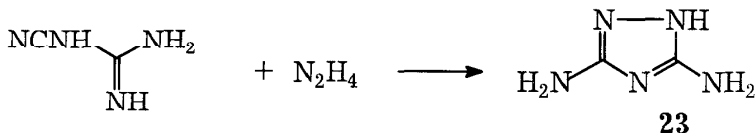
4-Амино-5-бензоил-1,2,3-триазол (21). 1.5 г соединения **20** растворяют при нагревании в 10 мл конц. серной кислоты при охлаждении смесью лед-соль. Через 10 мин образуется желтый раствор, который доводят до 20-30 мл водой и нейтрализуют вначале NaOH, затем Na₂CO₃. Осадок отфильтровывают; осадок и фильтрат экстрагируют эфиром, объединенные экстракты упаривают и получают 0.6 г (73 %) **21** с T_{пл} 213° [253].

3-Амино-5-трифторметил-1,2,4-триазол (22).



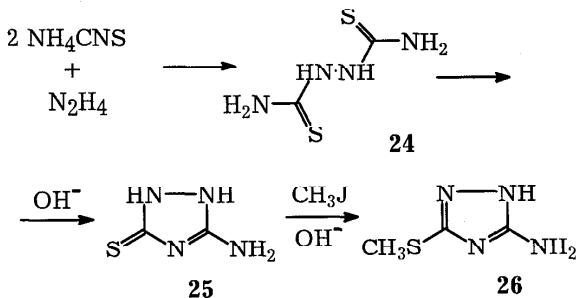
К суспензии 13.4 г карбоната аминогуанидина в толуоле медленно прикапывают 9.4 мл трифторуксусной кислоты. После завершения выделения углекислого газа реакционную смесь кипятят с водоотделителем до прекращения выделения воды (~ 6 ч) и после охлаждения отфильтровывают амин **22** с T_{пл} 188°.

3,5-Диамино-1,2,4-триазол (гуаназол, 23)



Раствор 84 г цианогуанидина и 105 г солянокислого гидразина в 250 мл воды нагревают до 30° на водяной бане. После начала реакции температура смеси возрастает до 40-50°. После выдерживания смеси при этой температуре в течение 2 ч к ней добавляют 80 г NaOH в 200 мл воды, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, сушат и экстрагируют диметилформамидом (2 порции по 100 мл). Экстракт смешивают с 0.5 л бензола и отфильтровывают выпавший осадок 3,5-диамино-1,2,4-триазола с $T_{пл}$ 195-200° (из метанола) [254].

3-Амино-1,2,4-триазол-5-тион и 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазол



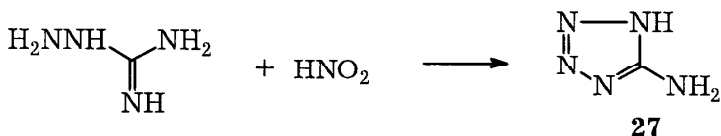
Гидразодикарботиоамид (24). В 530 мл теплой (50-60°) воды растворяют 427 г KCNS (может быть заменен роданидом аммония), а затем 182.5 г гидразинсульфата. Реакционную смесь кипятят 3 ч, выпавший при охлаждении осадок **24** отфильтровывают и промывают теплой водой. $T_{пл}$ 205-206° (из воды) [255].

5-Амино-1,2,4-триазол-5-тион (25). К нагретому до 120° раствору 9 г NaOH в 16 мл воды добавляют 9 г **24**. Реакционную смесь перемешивают при 130° в течение 2 ч, нейтрализуют 22 мл 7 % соляной кислоты и после охлаждения отфильтровывают выпавший осадок **25** с $T_{пл}$ 300-302° [256].

3-Амино-5-метилтио-1,2,4-триазол (26). К раствору 30 г NaOH в 800 мл воды добавляют 80 г **25** и 320 мл воды. Смесь перемешивают

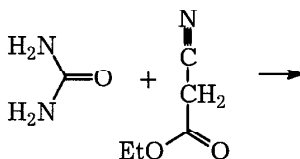
вают до полного растворения осадка и по каплям добавляют 50 мл иодистого метила, поддерживая температуру $< 40^{\circ}$. Раствор выдерживают еще 1.5-2 ч при комнатной температуре, фильтруют, маточник упаривают на 2/3. Остаток оставляют на ночь и отфильтровывают 45 г (50%) **26** с $T_{\text{пл}}$ 128-133° (разл.) [257].

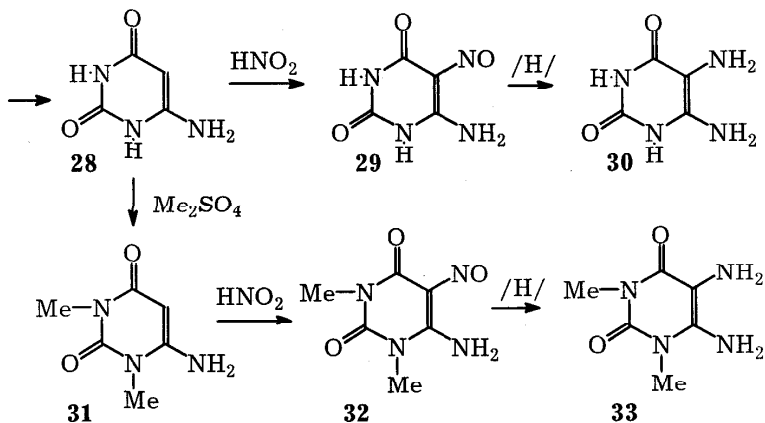
5-Аминотетразол (**27**).



Размешивают 68.5 г нитрата аминогуанидина в 100 мл 5 н азотной кислоты и в смесь вносят 100 мл 5 н раствор NaNO_2 при 40° . К полученному желтому раствору добавляют 140 г ацетата натрия и кипятят 5 мин. По охлаждении раствора выпадают белые кристаллы дигидрата **27** с $T_{\text{пл}}$ 200-203°. Выход 43 г (88 %).

4-Амино-, 4,5-диамино-, 4-амино-1,3-диметил- и 4,5-диамино-1,3-диметилаурацилы [258]





6-Аминоурацил (28). В трехлитровую трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и механической мешалкой, помещают 1 л абсолютного (!) этанола (лучше — изопропанола). Затем добавляют 39,4 г металлического натрия (1,72 г.-атом). После его полного растворения медленно прибавляют 91,5 мл (97,2 г, 0,86 моль) свежеперегнанного (!) этилцианоацетата и затем добавляют 51,5 г (0,86 моль) мочевины. Смесь нагревают на паровой бане при интенсивном перемешивании в течении 4-х часов. Приблизительно через два часа смесь загустевает и перемешивание прекращают. Затем прибавляют 1 л горячей (80°) воды и возобновляют перемешивание. Когда осадок полностью растворится реакционную смесь нагревают еще 15-20 минут при 80° и нейтрализуют ледяной уксусной кислотой (лакмас). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 72%. $T_{\text{пл}}$ 306-309° (разл).

(1,3-Диметил-6-3-аминоурацил). 14 г (0,11 моль) 6-аминоурацила **30** размешивают в 50 мл 20% раствора NaOH и осторожно нагревают до растворения. Затем при энергичном перемешивании прибавляют 28 г (21 мл, 0,22 моль) диметилсульфата. При этом масса сильно разогревается и через несколько минут выпадает кристаллический осадок. Через 30 минут колбу охлаждают,

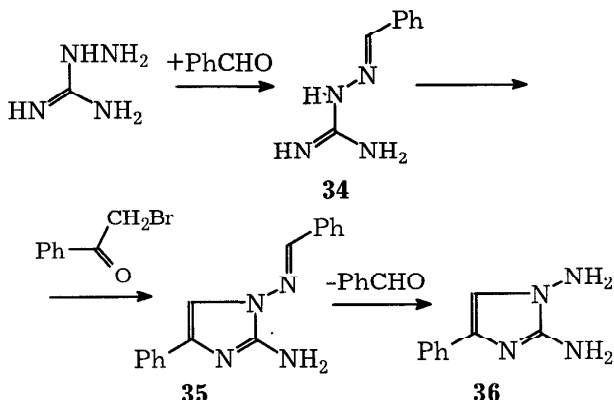
осадок отфильтровывают и сушат. Выход порядка 14 г. $T_{\text{пл}}$ 304-305⁰ (разл).

5-Нитрозо-1,3-диметил-6-аминоурацил (32). 14 г (0,09 моль) 1,3-диметил-6-аминоурацила **31** нагревают в 400 мл воды до 80°C, добавляют 7 г нитрита натрия, а затем медленно 20 г 30% уксусной кислоты. После охлаждения выпавшие красно-фиолетовые кристаллы отфильтровывают, промывают последовательно водой, этанолом и эфиром. $T_{\text{пл}}$ 233⁰ (разл). Выход количественный.

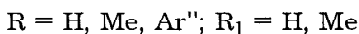
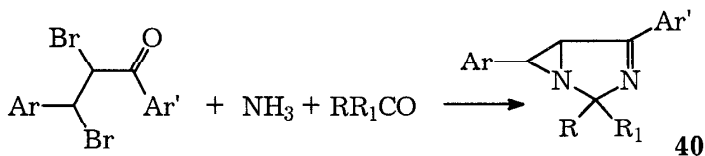
1,3-Диметил-5,6-диаминоурацил (33). К 80,8 г 1,3-диметил-5-нитрозо-6-аминоурацила **32** при перемешивании добавляют 500 мл концентрированной аммиачной воды. Полученный раствор желто-оранжевой аммиачной соли нагревают на паровой бане и при перемешивании прибавляют раствор 220 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ в 1 л воды. Соль растворяется, а раствор изменяет цвет. После обесцвечивания продолжают перемешивание еще в течение 15 минут, и фильтруют горячий раствор. Выпадающий при охлаждении осадок, как правило, не нуждается в очистке. Выход 80-85%. $T_{\text{пл}}=207-209^0$ [258].

5,6-Диаминоурацил (30) получают аналогично **33**, пропуская стадию метилирования.

1,2-Диамино-4-фенилимидазол

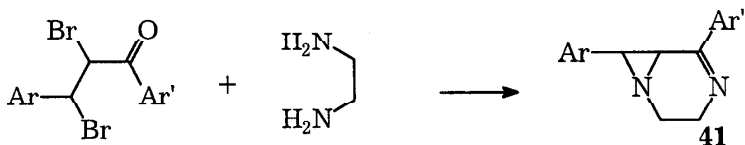


**2-R-2-R₁-4,6-Диарил-1,3-диазабицикло
[3.1.0]гекс-3-ены (40), общая методика**



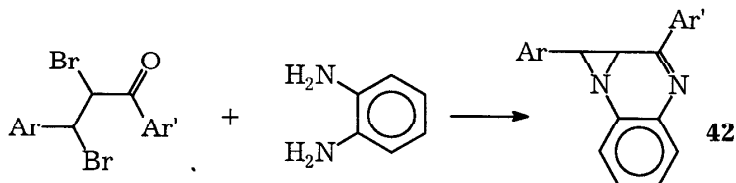
Через суспензию 0.01 м халкондибромида в 30 мл сухого метанола (при синтезе соединений с $\text{R}=\text{Ar}''$ добавляют 0.1 г хлорида аммония) пропускают сухой аммиак до растворения дибромида. Добавляют эквимольное количество карбонильного соединения (при $\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$ — используют параформ; при $\text{R}=\text{Ar}''$ альдегид добавляют до начала пропуска аммиака) и пропускают аммиак еще 0.5-1 ч. Реакционную смесь оставляют в темноте на 1-3 суток в закрытой колбе и после охлаждения отфильтровывают кристаллы **40**. В случае $\text{R}=\text{Ar}''$, $\text{R}_1=\text{H}$, смесь эндо- и экзо-изомеров **40** разделяют дробной кристаллизацией из смеси диоксан-изоамилацетат (2:1) [41].

**5,7-Диарил-1,4-диазабицикло[4.1.0]гепт-4-ены (41),
общая методика**



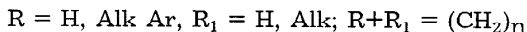
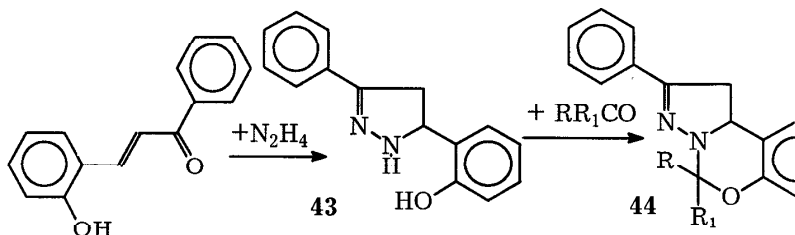
К 2 ммоль халкондибромида в 20 мл метанола прибавляют 0.5 мл высушенного и перегнанного над КОН этилендиамина и 1.0 мл триэтиламина. Смесь осторожно нагревают до полного растворения дибромида и оставляют при комнатной температуре на 2 суток. Растворитель упаривают, маслянистый остаток закристаллизуют из гексана. [31].

1,2-Диарил-1,1а-дигидроазирино[1,2-а]хиноксалины (42) общая методика



К суспензии 0.05 моль халкондибромида и 0.05 моль о-фенилендиамин в 750 мл метанола добавляют 10 мл N,N-диметилбензиламина (может быть заменен триэтиламино). Смесь кипятят с обратным холодильником 1 ч, оставляют при комнатной температуре на 10-12 ч, растворитель упаривают на $\sim 2/3$ и после охлаждения отфильтровывают конечный продукт. [31, 40].

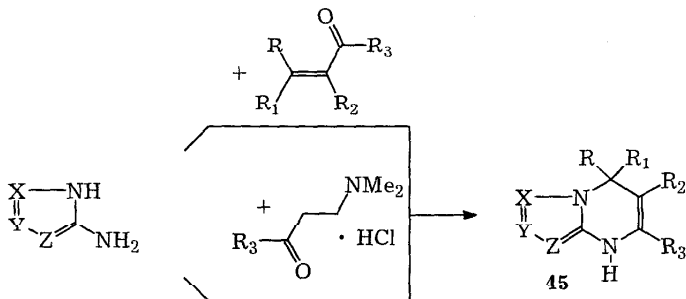
2-R-2-R₁-5-Фенил-6,6а-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазины (44), общая методика



5-(2-Гидроксифенил)-3-фенил-2-пиразолин (43). К суспензии 2.2 г (0.01 моль) 2-гидроксиалкона в 5 мл метанола при энергичном перемешивании быстро добавляют 0.7 мл 99 % гидразингидрата. Раствор разогревается, приобретает ярко-красную окраску, а затем обесцвечивается. Через 30 мин реакционную смесь охлаждают и отфильтровывают выпавшие кристаллы 43 с $T_{пл}$ 192°.

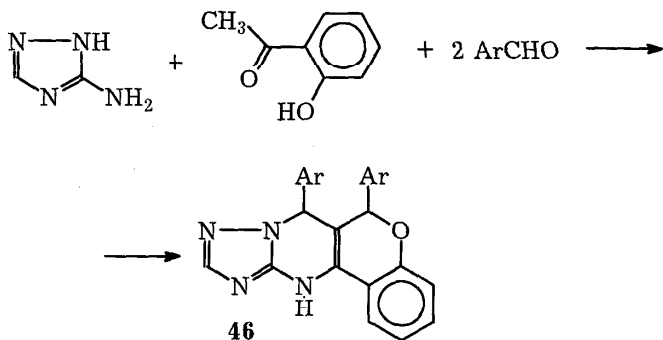
2-*R*-2-*R*₁-5-Фенил-6,6а-дигидро-2H-пиразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазины (44). Эквимольную смесь пиразолина 43 и карбонильного соединения (в случае R = R₁ = H — параформа) кипятят 0.1-1 ч (контроль по ТСХ) в минимальном количестве метанола. Выпавший после охлаждения продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола [89].

Ароматические замещенные дигидроазолопиримидинов (45), общая методика



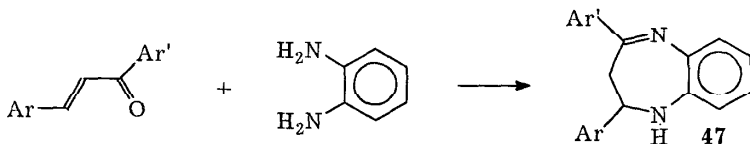
Смесь 0.01 моль аминокетона, 0.01 г ароматического непредельного кетона (для синтеза соединений с R = R₁ = H используют соответствующие гидрохлориды оснований Манниха) и 0.5 мл диметилформамида нагревают до получения прозрачного раствора и выдерживают при легком кипении ДМФА. Время реакции от 5 мин (2-аминобензимидазол) до 1-1,5 ч (3-амино-1,2,4-триазол, 5-аминотетразол). После охлаждения к реакционной смеси добавляют 20-30 мл бензола, кипятят 5-10 мин, вновь охлаждают и отфильтровывают целевой дигидроазолопиримидин. Кристаллизуют из смесей бензол-ДМФА либо метанола. [102, библи.].

2,3-Диарил-3,8-дигидро-2Н-1,2,4-триазоло[1',5'-а']-пиримидо-[4,5-d]бензопираны (46), общая методика



Раствор 0.84 г (1 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола, 1,36 г (1 ммоль) *o*-оксиацетофенона и 2 ммоль ароматического альдегида в 1 мл ДМФА кипятят в течение 3 ч, смешивают с 50 мл бензола и отфильтровывают выпавший осадок целевого продукта (обычно — в виде смеси двух диастереомеров). Кристаллизуют из смесей бензол-ДМФА [189].

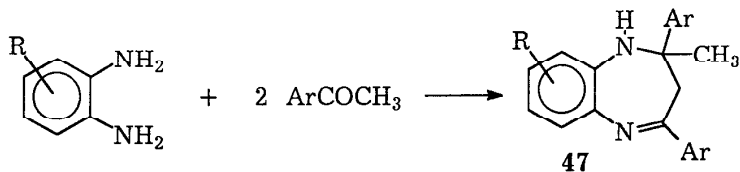
2,4-Диарил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепины (47), общая методика



Ароматический непредельный кетон (0.01 моль) и *o*-фенилендиамин (0.015 моль) кипятят в 40 мл метанола в течение 7-20 ч (контроль по ТСХ). Реакционную смесь упаривают на 2/3 и после

охлаждения отфильтровывают целевой продукт, который кристаллизуют из метанола [215].

2,4-Диарил-2-метил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепины (47), общая методика



К раствору 4 ммоль *o*-диамина и 6 ммоль ацетофенона в 10 мл сухого метанола добавляют 1 каплю конц. серной кислоты и кипятят 1-3 ч. Реакционную смесь смешивают с 50 мл воды, оставляют на ночь при комнатной температуре и отфильтровывают выпавший продукт. Кристаллизуют из метанола либо смесей метанол-вода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhar D.N. // The chemistry of chalcones and related compounds. New York.: A wiley-interscience publication. 1981. 285 p.
2. Саусиньш А.Э., Дубур Г.Я. // Химия гетероцикл. соед. 1992. N 4. С. 435., Sausins A., Duburs G. // Heterocycles. 1988. 27. N 1. Р. 269. Р. 83.
4. Sausins A., Duburs G. // Heterocycles. -1988. 27. N 1. Р. 291., Саусиньш А.Э. Дубур Г.Я. // Химия гетероцикл. соед. 1993. N 5. С.579.
5. Саусиньш А.Э. Дубур Г.Я. // Химия гетероцикл. соед. 1992. N 6. С. 781.
6. Weis A.L., Van der Plas H.C. // Heterocycles. 1986. 24. N 5. Р. 1433.
7. Levai A. // Химия гетероцикл. соед. 1997. N 6. С. 579.
8. Яновская Л.А., Крышталь Г.В., Кульганек В.В. // Успехи химии. 1984. 53. N 8, С. 1280.
9. Дьюар М. // Теория молекулярных орбиталей в органической химии. Москва.: Мир. 1972. 590 с.
10. Yanovskaya L.A., Umizakov B., Kucherov V.F. etc. // Tetrahedron. 1973. 29. Р. 4321.
11. Десенко С.М. // Дис. ... докт. хим. наук. — Харьков. 1995. 347 с.
12. Крышталь Г.В., Бурштейн К.Я., Кульганек В.В., Яновская Л.А. // Изв. АН СССР. 1984. N 11. С. 2511.
13. Козлов Н.С., Козлов Г.Н. // Журн. общей химии. 1963. 33. N 7. С. 2184., Козлов Н.С., Шур И.А. // Журн. общей химии. 1959. 29. N 8. С. 2706., Козлов Н.С., Пинегина Л.Ю., Теличев Б.Е. // Тр. Пермск. гос. сельхоз. инст. 1967. N 38. С. 55., Пинегина Л.Ю., Вишневская М.Г., Симонова Е.В., Рассказовская Н.В. // Тр. Пермск. гос. сельхоз. инст. 1970. N 68. С. 114.; Козлов Н.С., Шур И.А. // Журн. общей химии. 1960. 30. N 8. С. 2746.; Козлов Н.С., Пак В.Д. // Тр. Пермск. гос. сельхоз. инст. 1964. N 25. С. 29.
14. Weissberger A. // The Chemistry of Heterocyclic Compounds. — New York.: Wiley and Sons. 1967. S. 180.
15. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. 3. Азотсодержащие соединения / Под ред. И.О. Сазерленда. Пер. с англ. / Под ред. Н.К. Кочеткова и Л.В. Бакинского — М.: Химия. 1982. 278 с.

16. Лаврушин В.Ф., Безуглый В.Д., Белоус Г.Г., Тищенко В.Г. // Журн. общей химии. 1964. **34**. N 18. С. 7.
17. Реакционная способность и пути реакции / Под ред. Г. Клопмана. Пер с англ. / Под ред. Н.С. Зефирова. М.: Мир. 1977. 383 с.
18. Пожарский А.Ф., Кузьменко В.В., Бумбер А.А. и др. // Химия гетероцикл. соед. 1989. N 2. С. 221.
19. Al-Farkh Y.A., Al-Hajjar F.H., Al-Shamali F.S., Hamoud H.S. // Chem. and Pharm. Bull. 1979. **27**. N 1. P. 257.
20. Папиашвили И.З. Орто-диамины гетероциклического ряда в реакции с кетонами.: Дисс. ... канд. хим. наук. — Харьков. 1983. 152 с., Орлов В.Д., Папиашвили И.З. // Химия гетероцикл. соед. 1985. N 2. С. 241.
21. Menger F.M., Smith J.H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. **91**. N 15. P. 4211., Kinatowski S., Grabarkiewicz-Szczesna J. // Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 1979. **27**. N 1. — P. 1.
22. Southwick P.L., Shozda R.J. // J. Amer. Chem. Soc. 1959. **81**. N 13. P. 3298., Grunbaum Z., Patai S., Rappoport Z. // J. Chem. Soc. 1966. N 12. P. 1133.
23. Lutz R.E., Weiss J.O. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. **77**. N 7. P. 1814.
24. Aston J.G., Szasz O., Wolley H.W., Brickwedde F.G. // J. Chem. Phys. 1946. **14**. P. 67.
25. Jungk A.E., Luwisch M., Pinchas S., Schmidt G.M.J. // Israel J. Chem. 1977. **16**. P. 308.
26. Rabinovich D., Shakked Z. // Acta Crystallogr. 1974. **30**. P. 2829.
27. Кост А.Н. // Химия гетероцикл. соед. 1980. N 9. С. 1200.
28. Орлов В.Д. // Дисс. ... докт. хим. наук. — Харьков. 1985. 371 с.
29. Gabriel S. // Ber. 1888. **21**. S. 1049.; Wieland H. // Ber. 1904. S. 1148.; Ruheman S., Watson E.R. // J. Chem. Soc. 1904. P. 1170.; Cromwell N.H., Babson R.D., Harris Ch.E. // J. Am. Chem. Soc. 1943. **65**. P. 312.; Cromwell N.H. // Chem. Rev. 1946. **38**. N 1. P. 83.
30. Southwick P.L., Christman D.R. // J. Am. Chem. Soc. 1952. **74**. N 8. P. 1886.
31. Heine H.W., Henzel R.P. // J. Org. Chem. 1969. **34**. N 1. P. 171.; Padwa A., Gehlein L., Kinnel R. // J. Org. Chem. 1975. **40**. N 12. P. 1684.; Орлов В.Д., Воробьева Н.П., Деменкова Н.Н., и др. // Химия гетероцикл. соед. 1988. N 3. С. 328.; Орлов В.Д., Калуски З., Воробьева Н.П., и др. // Химия гетероцикл. соед. 1994. N 8. С. 1117.
32. Furukawa N., Ose Sh., Yoshimura T. // Synthesis. 1976. N 1. P. 30.
33. Blatt A.H. // J. Am. Chem. Soc. 1939. N 12. **61**. P. 3494.
34. Ikada I., Macii Y., Okahara M. // Synthesis. N1. 1980. P. 650.
35. Hansen P.E., Undheim K. // Acta Chem. Scand. 1973. **27**. N 3. P. 1112.
36. Leonard N.J., Ning R.Y., Booth R.R. // J. Org. Chem. 1965. **30**. N 12. P. 4357.; Weissberger A., Bach H. // Ber. 1931. **64B**. N 5. S. 1095.; Cromwell N.H. // Lect. Heterocycl. Chem. 1976. **3**. P. 1.; Cromwell N.H. // J. Am. Chem. Soc. 1959. **81**. N 17. P. 4702; Southwick P.L., Shozda R.J. // J. Am. Chem. Soc. 1960. **82**. N 11. P. 2888.
37. Tarburton Ph., Woller P.B., Banger R.C., Doomes E., Cromwell N.H. // J. Heterocycl. Chem. 1977. **14**. N 3. P. 459.

38. Cromwell N.H., Barker N., Vanderhost H. // J. Am. Chem. Soc. 1951. **73**. N 3. P. 1044.; Nagel D.L., Cromwell N.H. // J. Heterocycl. Chem. 1974. **11**. N 1093.; Cromwell N.H., Hoeksema H. // J. Am. Chem. Soc. 1949. **71**. N 2. P. 444.; Cromwell N.H., Monrbacher R.J. // J. Am. Chem. Soc. 1953. **75**. N 24. P. 6252.; Cromwell N.H., Graf M.A. // J. Org. Chem. 1952. **17**. P. 414.
39. Heine H.W., Weese R.H., Cooper R.A., Durbetaki A.J. // J. Org. Chem. 1967. **32**. N 19. P. 2708.
40. Heine H.W., Weese R.H., Cooper R.A. // US Pat. 3609165 (1971), РЖхим. 1972. 13Н154П; Do Minh T., Trozzolo A.M. // J. Am. Chem. Soc. 1970. **92**. N 23. P. 6997.; Do Minh T., Trozzolo A.M. // J. Am. Chem. Soc. 1972. **94**. N 11. P. 4046.; Padwa A., Closser E. // J. Am. Chem. Soc. 1972. **94**. N 22. P. 7788.; В.Д. Орлов, Ф.Г. Яременко, Н.Н. Колос и др. // Химия гетероцикл. соед. 1979. N 4. С. 544.; Яременко Ф.Г. // Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков. 1981. 155 с.
41. Heine H.W., Weese R.H., Cooper R.A., Durbetaki A.J. // J. Org. Chem. 1973. **38**. N 4. P. 651.; Орлов В.Д., Калуски З., Фигас Э., Воробьева Н.П. и др. // Химия гетероцикл. соед. 1991. N 8. С. 1060.; Калуски З., Гжесак-Фигас Э., Воробьева Н.П. и др. // Химия гетероцикл. соед. 1989. N 8. С. 1064.
42. Padwa A., Gerlein L. // J. Am. Chem. Soc. 1972. **94**. N 14. P. 4933.
43. Padwa A. // In: Organic Photochemistry. N.-Y. 1968. **1**. P.91.
44. Lown J.W. // Rec. Chim. Progr. 1971. **32**. N 2. P. 51.
45. Padwa A. // Angew. Chem. 1976. **88**. N 5. S. 131.
46. Padwa A., Dean D., Oline T. // J. Am. Chem. Soc. 1975. **97**. N 10. P. 2822.; Wartski L. // Bull. Soc. chim. France, part 2. 1975. N 7-8. P.1663.
47. Padwa A., Eastman D., Hamilton L. // J. Org. Chem. 1968. **33**. N 4. P. 1317.
48. Cromwell N.H., Merseer G.D. // J. Am. Chem. Soc. 1949. **71**. N 2. P. 711.
49. Padwa A., Glazer E. // J. Org. Chem. 1973. **38**. N 2. P. 284.; Trozzolo A.M., Sarpotdar A.S., Leslie T.M., Hartless R.L., Do Minli T. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 1979. **50**. P. 201.; Jacus C., Smets G. // Macromolecules. 1984. **17**. N 10. — P 1895.; Sheng S. G., Leslie T.M., Trozzolo A.M. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 1983. **54**. P. 175.; Trozzolo A.M. // US pat. 3984177 (1976); Орлов В.Д., Воробьева Н.П., Тищенко А.А. и др. // Журн. прикл. спектроскопии. 1991. **54**. N 4. С. 638.; Воробьева Н.П. // Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков. 1989. 156 с.
50. Shleigh W.R., Deselms R.G. // US Pat. 3894874 (1975), РЖхим. 1976. 9Н338П; Do Mingh T. // US Pat. 4045221 (1978), Chem. Abstr. 1978. 88:P43741bu; Do Mingh T. // DD Pat. 2516188 (1975), Chem. Abstr. 1976. 85:P12375u; Fanselow D.L. Ersfeld D.A. // CA Pat. 1101772 (1981), Chem. Abstr. 1981. 95:P192449j.
51. Azarello J. // Gazz. Chim. Ital. 1906. **36**. P. 50
52. Smith L.I., Pings W.B. // J. Org. Chem. 1937. **2**. P. 23.
53. Ghate S.G., Kaushal R., Deshapande S.S. // J. Indian Chem. Soc. 1950. **27**. P. 633.
54. Mustafa A., Freifel A.M. // J. Org. Chem. 1959. **24**. P. 1470.; Sayed G.H., Kjosens N. // Indian J. Chem // 1980. **19B**. P. 980.
55. Александрова И.А., Дорофеева Н.А., Чернова А.В., Харуллин В.К. // Журн. орг. хим. 1978. **14**. С. 1974.

56. Tokes A.L., Szollosy A., Levai A. // *Acta Chem. Hung.* 1983. **112**. P. 335.; Levai A. // *Monatsh. Chem.* 1995. **126**. S. 1245.; Levai A., Cziaky Z., Jeko J., Szabo Z. // *Indian J. Chem.* // 1996. **35B**. P. 1091.
57. Pijewska L., Kamecki J., Perka-Karolczak W. // *Pharmazie*. 1993. **48**. S. 234.; Kamecki J., Perka W., Pijewska L. // *Polish. J. Chem.* 1985. **59**. P. 285.
58. Mustafa A., Hilmy M.K. // *J. Chem. Soc.* 1951. P. 3254.
59. Toth G., Szollosy A., Levai A., Kotovich G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. 1986. P. 1895.; Toth G., Levai A., Duddeck H. // *Magn. Reson. Chem.* 1992. **30**. P. 235.; Toth G., Levai A., Szollosy A., Duddeck H. // *Tetrahedron*. 1993. **49**. P. 863.
60. Auwers K. v., Muller K. // *Ber.* 1908. **41**. S. 4230.; Auwers K. v., Kreuder A. // *Ber.* 1925. **58**. S. 1974.; Auwers K. v., Muller K. // *Ber.* 1909. **42**. S. 4411.; Kishner N. // *J. Phys. Chem. Soc.* 1913. **45**. P. 949.; Auwers K. v., Heimke P. // *Ann.* 1927. **458**. S. 186.; Raiford L.C., Entrikin J.B. // *J. Am. Chem. Soc.* 1933. **55**. N 2. P. 1125.; Raiford L.C., Peterson W.J. // *J. Org. Chem.* 1936. **1**. P. 544.; Nisbert H.B. // *J. Chem. Soc.* 1938. P. 1237.; Raiford L.C., Gundy G.V. // *J. Org. Chem.* 1938. **3**. P. 265.; Wiley R.H., Jarboe C.H., Hayes F.N., etc. // *J. Org. Chem.* 1958. **23**. P. 732.; Venturella P., Bellino A., Cusmano S. // *Ann. Chim. (Rome)*. 1961. **51**. P. 34.; Переяслова Д.Г., Бондаренко В.Е., Красовицкий Б.М. // *Химия гетероцикл. соед.* 1969. N 1. P. 114.
61. Auwers K. v., Muller K. // *Ber.* 1921. **54**. S. 1000.; Suchchar S.P., Singh A.K. // *J. Indian Chem. Soc.* 1985. **62**. P. 142.; Fenes H., Hamdam M.S., Jackson W.R. // *J. Chem. Soc. (B)*. 1971. P. 1892.
62. Безуглый В.Д., Коток Л.А., Шиманская Н.П., Бондаренко В.Е., // *Журн. общей химии*. 1969. **39**. — N 10. С. 2167.
63. Raiford L.C., Manley R.H. // *J. Org. Chem.* 1940. **5**. — N 6. P. 345.
64. Bayer H., Dietzle H. // *Ber.* 1911. **44**. P. 2697.
65. Цукерман С.В., Данильченко Э.В., Лаврушин В.Ф. // *Укр. хим. журн.* 1976. **42**. Вып. 4. С. 383.
66. Award W.I., Ismail M.F., Moustafa A.H. // *U.A.R. J. Chem.* 1971. **14**. P. 561.; Орлов В.Д., Боровой И.А., Лаврушин В.Ф. // *А. с. N 1877680/23-4 от 5.07.74*; Орлов В.Д., Тищенко В.Н., Лаврушин В.Ф. // *Укр. хим. журн.* 1975. **41**. Вып. 8. С. 862.; Роберман А.И., Мадрасо К., Орлов В.Д. // *Вестн. Харьк. ун-та*. 1977. N 161. С. 100.; Орлов В.Д., Роберман А.И., Лаврушин В.Ф. // *Химия гетероцикл. соед.* 1979. N 2. С. 130.; Turk C.F. // *Ger. Offen.* 2520171, *Chem. Abs.* 1976. 84:74261.; Krapcho J., Schwartz J. // *US Pat.* 3969527, *Chem. Abs.* 1976. 54:172415.; El-Rayyes N.R., Al-Jawhary A. // *J. Heterocycl. Chem.* 1986. **23**. P. 135.; El-Rayyes N.R., Bahtiti N.H. // *J. Heterocycl. Chem.* 1989. **26**. P. 209.
67. Levai A., Szollosy A., Toth G. // *J. Chem. Res. (S)*. 1985. P. 392.
68. Sangwan N.K., Rastogy S.N. // *Indian J. Chem.* 1981. **20B**. P. 135.; Sangwan N.K. // *J. Chem.* 1981. **20 B**. P. 135.; Toth G., Szollosy A., Lorand T., Szabo D., Foldesi A., Levai A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. 1989. P. 319.
69. Szollosy A., Toth G., Konya T., Aradi F., Levai A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. 1991. P. 489.; Lorand T., Aradi F., Szollosy A., Toth G., Konya T. // *Monatsh. Chem.* 1966. **127**. S. 971.

70. Lorand T., Szabo D., Foldesi A., Parkanyi L., Kalman A., Neszmelyi A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1985. P. 481.
71. Pour M.S., Rovnyak G.C., Cohen A.I., Toeplitz B., Gougoutas J.Z. // J. Org. Chem. 1979. **44**. 2518.; Rovnyak G.C., Shu V. // J. Org. Chem. 1979. **44**. 2518.
72. Jacquier R., Olive J.L., Petrus C., Petrus F. // Tetrahedron Lett. 1975. N 28. P. 2337.
73. Jacquier R., Olive J.L., Petrus C., Petrus F. // Tetrahedron Lett. 1975. N 34. P. 2979.
74. Митина В.Г., Кутуля Л.А., Сухоруков А.А. // Проблемы физической органической химии (строение, спектрально-люминесцентные и фотохимические свойства ненасыщенных кетонов и 2-пиразолинов. — Харьков.: Изд-во при Харьк. ун-те. 1989. 152 с.
75. Кутуля Л.А., Шевченко А.Е., Суров Ю.Н. // Химия гетероцикл. соед. 1975. N 2. С. 250.; Кутуля Л.А., Шевченко А.Е., Пчелинова Л.Д. // Химия гетероцикл. соед. 1982. N 6. С. 807.; Орлов В.Д., Азиз М.А. // Химия гетероцикл. соед. 1982. N 1. С. 88; Орлов В.Д., Азиз М.А., Савран А.Т., Асока П.К.Д. // Химия гетероцикл. соед. 1984. N 7. С. 965; Орлов В.Д., Азиз М.А., Мchedlov-Петросян Н.О., Орлова Н.Н. // Химия гетероцикл. соед. 1985. N 11. С. 1511.
76. Bouchet P., Elguero J., Jacquier R. // Bull. Soc. Chim. France. 1967. 95. N 12. P. 4716.
77. Duffin G.F., Kendall J.D. // J. Chem. Soc. 1954. N 1. P. 408.
78. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Олиуса. 8. Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. П.Г. Сэммса. Пер. с англ. / Под ред. Н.К. Кочеткова — М.: Химия. 1982. 752 с.
79. Locquin R., Heilmann R. // Compt. Rend. 1925. **180**. P. 1787.
80. Knorr L. // Chem. Ber. 1893. **26**. S. 10 0.
81. Raiford L.C., Peterson W.J. // J. Org. Chem. 1937. **1**. N 3. P. 544.
82. Auwers K.V., Cauer E. // Lieb. Ann. Chem. 1929. **470**. S. 284.; Bech S.G., Tumbell J.H., Wilson W. // J. Chem. Soc. 1952. N 12. P. 4686.; Jorlander H. // Chem. Ber. 1916. **49**. S. 2782.; Michaelis A. // Lieb. Ann. Chem. 1905. **338**. S. 183.; Кижнер А.М. // Журн. русск. физико-хим. об-ва. 1915. **47**. в.5. С. 1102.; Ершов В.В., Кост А.Н., Терентьев А.П. // Журн. общ. химии. 1957. **27**. С. 258.; Кост А.Н., Ершов В.В. // Журн. общ. химии. 1957. **27**. С. 1072.
83. Auwers K.V., Heimke P. // Lieb. Ann. Chem. 1927. **458**. S. 186.
84. Sayed G.H., Kjoson H. // J. pract. Chem. 1980. **322**. N 5. S. 716.
85. Trener G. // Monatsch. Chem. 1900. **21**. S. 1111.; Кост А.Н., Голубева Г.А., Грандберг И.И. // Журн. общ. химии. 1956. **26**. С. 1976.
86. Грандберг И.И., Кост А.Н., Терентьев А.П. // Журн. общ. химии. 1956. **26**. С. 3450.; Mowry D., Renoll M., Huber W. // J. Am. Chem. Soc. 1946. **68**. N 6. P. 1105.; Locquin R., Heilmann R. // Bull. Soc. Chim. France. // 1929. **45**. N 4. P. 541.; Ершов В.В., Кост А.Н., Евреинова Э.В. // Докл. АН СССР. 1957. **113**. N 4. С. 813.; Sayed G.H. // Indian J. Chem. 1980. **19B**. N 5. P. 364.

87. Maire M. // Bull. Soc. Chim. France. // 1908. 3. N 4. P. 272.; Freudenberg K., Stoll W. // Lieb. Ann. Chem. 1924. 440. S. 38.; Кост А.Н., Ершов В.В // Журн. общ. химии. 1957. 27. С. 1722.; Smith L., Showell J. // J. Org. Chem. 1952. 17. N 4. P. 827.
88. Кост А.Н., Ершов В.В, Суминов С.И. // Журн. общ. химии. 1957. 27. С. 25142.
89. Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Оксенич И.А., Иксанова С.В. // Химия гетероцикл. соед. 1991. — N 8. — С. 1131.
90. Behr L.C., Fusko R., Jarboe C.H. // Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings. — N.Y.: Interscience. 1967. 888 p.
91. Седова В.Ф., Асеева В.Н., Мамаев В.П. // Изв. Сиб. Отд. Акад. Наук СССР. сер. хим. наук. 1975. N 1. С. 97.
92. Вайс А.Л., Ширина В.М., Мамаев В.П. // Изв. Сиб. Отд. Акад. Наук СССР. сер. хим. наук. 1975. N 6. С. 144.
93. Al-Hajjar F.H., Al-Farkh Y.A., Hamoud H.S. // Can. J. Chem. 1979. 57. N 20. P. 2734.
94. Wendelin W., Harler A. Uber Heterocyclen. // Monash. Chem. 1976. 107. N 1. S. 133.;
95. Мамаев В.П., Вайс А.Л. // Химия гетероцикл. соед. 1975. N 11. С. 1555.
96. Бомика З.А., Андабурская М.В., Пелчер Ю.Э., Дубур Г.Я. // Химия гетероцикл. соед. 1975. N 8. С. 1108.
97. El-Rayyes N.R., Al-Hajjar F.H. // J. Heterocycl. Chem. 1984. 21. N 5. P. 1473.
98. Краузе А.А., Калме З., Пелчер Ю.Э. Лиспиныш Э.Э. Динапс И., Дубур Г.Я. // Химия гетероцикл. соед. 1983. N 11. С. 1515.; Soto J.L., Seoane C., M.J. Rubio M.J., Botija J.M. // Org. Prep. Proced. Int. 1984. 16. 1. P. 11.
99. Бомика З.А., Пелчер Ю.Э., Дубур Г.Я., Краузе А.А., Лиспиныш Э.Э. // Химия гетероцикл. соед. 1979. N 10. С. 1377.
100. Козлов Н.С., Шур И.А. // Изв. вузов. Химия и хим. технол. 1960. 3. N 4. — С. 675.
101. Кост А.Н. // Химия гетероцикл. соед. 1980. N 9. С. 1200.
102. Десенко С.М. // Химия гетероцикл. соед. 1995. N 2. С. 147.
103. Вайс А.Л., Мамаев В.П. // Химия гетероцикл. соед. 1977. N 5. С. 674.;
104. Butler A.R., Hussain J., Leitch F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1980. N 1. P. 106.
105. Otto H.H. // Monatsh. Chem. 1978. 109. N 3. S. 681.
106. Al-Hajjar F.H., Jarrar A.A. // J. Heterocycl. Chem. 1980. 17. N 7. P. 1521.
107. Сагитуллин Р.С., Кост А.Н., Симонова Н.А. // Химия гетерцикл. соед. 1971. N 1. С. 62.
108. Сагитуллин Р.С., Кост А.Н., Мельникова Т.В., Шарбатен П.А. // Химия гетерцикл. соед. 1977. N 7. С. 945.
109. Wawzonek S. // J. Org. Chem. 1976. 41. — N 19. P. 3149.
110. Орлов В.Д., Кироба Х., Колос Н.Н. // Химия гетероцикл. соед. 1987. N 9. С. 1247.
111. Butt G., Topson R.D. // J. Heterocycl. Chem. 1981. 18. N 13. P. 641.

112. El Ella D.A., Goessnitzer E., Werdelin W. // *J. Heterocycl. Chem.* **33**. P. 373
113. Belec C., Lhomme G. // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. **32**. P. 1793.
114. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Кироба Х., Десенко С.М. // *Химия гетероцикл. соед.* 1988. N 7. С. 962.
115. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Потехин К.А., Шишкин О.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1993. N 1. С. 109.
116. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В. и др. // *Докл. АН УССР. Сер. Б.* 1990. N 7. С. 44.
117. Десенко С.М., Орлов В.Д. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. N 8. С. 1071.
118. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Эстрада Х. // *Химия гетероцикл. соед.* 1991. N 9. С. 1215.
119. Десенко С.М., Колос Н.Н., Туэни М. // *Химия гетероцикл. соед.* 1990. N 7. С. 938.
120. Wendelin W., Zmolnig I., Schram H.W. // *Monatsh. Chem.* 1980. **111**. N 6. S. 1189.; Яременко Ф.Г., Бастрыгина А.А. // *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Тезисы доклада. Часть 1. Саратов.* 1989. С. 41.
121. Szmuszovich J., Chidester C.G., Laurian L.G. // *Heterocycles*. 1987. **25**. Spec. Issue. P. 563.
122. Десенко С.М., Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Шишкин О.В., Линдсман С.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1993. N 4. С. 481.
123. Гетманский Н.В. // *Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков.* 1986. 122 с.
124. Wermann K., Hartmann M. // *Synthesis*. — 1991. — N 3. — P. 189.
125. Десенко С.М., Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Шишкин О.В., Линдсман С.В., Стручков Ю.Т. // *Докл. АН СССР.* 1992. **324**. N 4. С. 801.
126. Десенко С.М., Орлов В.Д., Эстрада Х. // *Химия гетероцикл. соед.* 1990. N 7. С. 999.
127. Десенко С.М., Орлов В.Д., Эстрада Х. // *Химия гетероцикл. соед.* 1991. N 5. С. 694.
128. Вовн В.И. // *Электронная структура органических соединений. — М.: Наука.* 1991. 247 с.
129. Травень В.Ф. // *Электронная структура и свойства органических молекул. — М.: Химия.* 1989. 384 с.
130. Шишкин О.В. // *Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков.* 1986. 122 с.
131. Дубур Г.Я., Виганте Е.Н., Мупениеце Д.К. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. N 6. С. 1204.; Зандерсонс А.З., Лусис В.К., Мупениеце Д.К., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1987. — N 1. С. 81.
132. Bohm S., Kuthan // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1981. **46**. N 9. P. 2068.
133. Bodor N., Pearlman R. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1978. **100**. N 16. P. 4946.
134. Шишкин О.В., Десенко С.М., Орлов В.Д., Линдсман С.В., Стручков Ю.Т. // *Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим.* 1994. N 8. С. 1418.
135. Hofman H.-J., Cimbriglia R. // *THEOCHEM* 1990. V. **205** N 2. P. 1.; Hofman H.-J., Cimbriglia R. // *FEBS Lett.* 1988. **241**. N 1-2. P. 38.
136. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Шишкин О.В., Линдсман С.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1991. N 11. С. 1539.

137. Shishkin O.V., Polyakova A.S., Struchkov Yu.T., Desenko S.M. // *Mend. Com.* 1994. N 5. P. 182.; Шишкин О.В., Десенко С.М., Орлов В.Д., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. // *Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим.* 1994. N 8. С. 1418.
138. Шишкин О.В., Полякова А.С., Десенко С.М., Орлов В.Д., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. // *Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим.* 1994. N 6. С. 1009.
139. Krow S.R., Roghachari R., Starkowski R., Chodosh D.F. // *J. Org. Chem.* 1986. 51. N 10. P. 1916.; Бундуле М.В., Мишнев А.Ф., Лусис В.К., Муцениеце Д.Х., Зандерсон А.З., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* // 1991. N 9. С. 1236.
140. Берберова Н.Т., Охлобыстин О.Ю. // *Химия гетероцикл. соед.* 1984. N 8. С. 1011.
141. Eisner U., Kuthan J. // *Chem. Rev.* 1972. 72. N 1. P. 1.
142. Stout D.M., Meyers A.I. // *Chem. Rev.* 1982. 82. N 2. P. 223.
143. Hauck A.E., Giam C.S. // *J. Chem. Soc. Percin Trans. 1.* 1984. N 10. P. 2227.; Marchalin S., Kuthan J. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1985. 50. N 9. P. 1962.; Nomura Y., Takeuchi Y., Tomoda S., Ito M.M. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1981. 54. N 9. P. 2779.
144. Snyder C.A., Thom M.A., Klijanowicz J.E., Southwick P.L. // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. 19. N 3 P. 603.
145. Лусис В.К., Зандерсон А.З., Муцениеце Д.Х., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1983. N 4. С. 508.; Кастрон В.В., Дубур Г.Я., Витолинь Р.Е. и др. // *Хим.-фарм. журн.* 1982. 16. N 11. С. 1322.; Краузе А., Пелчер Ю.Э., Калме З.А., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1984. N 8. С. 1140.; Краузе А., Лиепиныш Э.Э., Пелчер Ю.Э., Калме З.А., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1986. N 5. С. 630.
146. Виганте Б.А., Озолс Я.Я., Дубур Г.Я., Белаш Е.М., Бейлис Ю.И. // *Химия гетероцикл. соед.* 1984. N 2. С. 210.
147. Sarabateas P.M., Brundage R. P., Gelotte K.O. e.a. // *J. Heterocycl. Chem.* 1984. 21. N 6. P. 1849.; Краузе А., Лиепиныш Э.Э., Пелчер Ю.Э., Калме З.А., Дипан И.В., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1985. N 1. С. 95.; Balogh M., Hermech I., Meszaros Z, Laszlo P. // *Helv. Chim. Acta.* 1984. 67. N 8 P. 2270.
148. Sato Y., Shimoji Y., Fujita H., Mizuno H., Kumakura S. // *Yaku-gaku Zasshi.* 1978. 98. N 4. P. 448.;
149. Морковник А.С., Ивахненко Е.П., Богачев Ю.Г. и др. // *Химия гетероцикл. соед.* 1988. N 2. С. 203.
150. Meyer H., Wehinger E., Bossert F., Scherding D. // *Arzneim. Forsh.* 1983. 33. N 1. S. 106.; Meyer H., Scherding D., Karl W. // *Arzneim. Forsh.* 1983. 33. N 11. S. 1528.; Towart R., Wehinger E., Meyer H., Kaszda S. // *Arzneim. Forsh.* 1982. 32. N 3. S. 338.
151. Watana M., Fushimi M., Baba N., Inouye Y. // *Agric. Biol. Chem.* 1985. . 49. N 12. P. 3533.
152. Hauck A.E., Giam C.S. // *J. Chem. Soc. Percin Trans. 1.* 1980. N 10. P. 2070.

153. Van der Plas H.C., Charushin V.N., Van Veldhuizen B. // *J. Org. Chem.* 1983. **48**. N 4. P. 1354.
154. Rosenberg S.H., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* 1984. **49**. N 1. P. 56.
155. Shono T., Matsumura Y., Tsubata K. e.a. // *J. Am. Chem. Soc.* 1982. **104**. N 24. P. 6697.; Endo T., Ageishi K., Furusawa K., Okawara M. // *J. Mol. Catal.* 1983. **18**. N 3. P. 351.
156. Мупениеце Д.Х., Лусис В.К., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* — 1982. N 7. С. 1225.
157. Боровик В.П., Мамасв В.П. // *Изв. сиб. акад. наук СССР. Сер. Хим. Наук.* 1990. Вып. 3. С. 40.
158. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В. // *Химия гетероцикл. соед.* 1990. N 12. С. 1638.
159. Орлов В.Д., Десенко С.М., Потехин К.А., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1988. N 2. С. 229.; Орлов В.Д., Десенко С.М., Пивненко Н.С. // *Химия гетероцикл. соед.* 1988. N 11. С. 1489; Десенко С.М., Орлов В.Д., Эстрада Х., Пономарев О.А. // *Химия гетероцикл. соед.* 1991. N 1. С. 105.
160. Липсон В.В. // *Дис. ...канд. хим. наук.* — Харьков. 1991. 148 с.
161. Ballester M., Riera-Figueras J., Castafier J., Rodriguez A. // *Tetrah. Lett.* 1971. N 23. P. 2079.
162. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Шишкин О.В., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1993. N 5. С. 688.
163. Kuthan J., Kurfust A. // *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.* 1982. **21**. N 2. P. 191.
164. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Шишкин О.В., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1994. N 7. С. 981.
165. Courtois G., Al-Amout A., Miginiac L. // *Tetrah. Lett.* 1985. **26**. N 8. P. 1027.; Comins D.L., Abdullah A.H. // *J. Org. Chem.* 1982. **47**. N 22. P. 4315.; Weller D.D., Stirchak E.P., Weller D.L. // *J. Org. Chem.* 1983. **48**. N 24. P. 4597.; Lubig R., Kusch P., Rober K., Zahn H. // *Monatsch. Chem.* 1981. **112**. N 11. S. 1313.
166. Claremon D.A., Young S.D. // *Tetrah. Lett.* 1985. **26**. 44. P. 5417.
167. Rosentreter U. // *Synthesis.* 1985. N 2. P. 210.
168. Лусис В.К., Мупениеце Д.Х., Зандерсонс А.З., Мажейка И.Б., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1984. N 3. С. 393.
169. Comins D.L. // *Tetrah. Lett.* 1983. **24**. N 28. P. 2807.
170. Meyers A.L., Edwards P., Bailey T.R., Jagdman G.E. // *J. Org. Chem.* 1985. **50**. 9 P. 1019.
171. Singh H., Kumar S. // *Indian J. Chem.* 1986. **25B**. N 4. P. 688.
172. Akiba K., Ohtani A., Yamamoto Y. // *J. Org. Chem.* 1986. **51**. P. 5328.
173. Taylor M.D., Himmelsbach R.J., Komberg B.E., Quin J., Lunney E., Michel A. // *J. Org. Chem.* 1989. **54**. N 23. P. 5585.
174. Ondrus T.A., Knaus E.E., Giam C.S. // *Can. J. Chem.* 1978. **56**. N 7. P. 1026.; Ondrus T.A., Knaus E.E., Giam C.S. // *Can. J. Chem.* 1979. **57**. N 18. P. 2342.

175. Adcubri G., Donati D., Fusi S., Ponticelli G. // *Heterocycles*. 1987. . 26. N 12. P. 3221.
176. Hartman G.D., Halczenko W., Phillips B.T // US Pat. 4808718 (1989), С.А. 1989. 111:97090P.; Hartman G.D. Phillips B.T., Springer B.T., e.a. // *J. Org. Chem.* 1987. 52. N 6. P. 1136.; Hartman G.D., Phillips B.T, Halczenko W. // *J. Org. Chem.* 1989. 54. N 17. P. 4134.; Hartman G.D., Halczenko W., Cochran D.W // *Can. J. Chem.* 1986. 64. P. 556.; Hartman G.D., Halczenko W., Phillips B.T. // *J. Org. Chem.* 1985. 50. P. 2427.; Hartman G.D., Halczenko W., Phillips B.T. // *J. Org. Chem.* 1986. 51. P. 142.
177. Kim D.H. // US Pat. 4593100 (198 4).
178. Комыхов С.А. // Дис. ...канд. хим. наук. — Харьков. 1996. 88 с.; Desenko S.M., Komykhov S.A., Orlov V.D., Meier H. // *J. Heterocycl. Chem. in press*.
179. Скрастиныш И.П., Кастрон В.В., Дубур Г.Я., Мажейка И.Б., Калыш В.П. // *Химия гетероцикл. соед.* 1987. № 9. С. 1227.; Скрастиныш И.П., Кастрон В.В., Дубур Г.Я., Мажейка И.Б., Лиспиныш Э.Э. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. № 7. С. 948.; Young S. D. // *Synthesis*. 1984. № 10. P. 617.
180. Скрастиныш И.П., Кастрон В.В., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1992. № 4. С. 570.
181. Лиспиныш Э.Э., Скрастиныш И.П., Кастрон В.В., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. № 11. С. 1568.
182. Claremon D.A., Hirshfield J., Lumma P.K., e.a. // *Synthesis (BRD)*. 1986. № 2. P. 144.
183. Claremon D.A. // *Eur. Pat.* 163238 (1985); Claremon D.A. // *US Pat.* 4579851 (1984); Baldwin J.J., Claremon D.A., McClure D.E // *US Pat.* 4609494 (1985).
184. Kim D.H. // *J. Heteroc. Chem.* 1986. 23. № 5. P. 1471.
185. Satzinger G., Hartenstein J., Mannhardt K., e.a. // *Ger. Pat.* 3502831. (1986); Satzinger G., Hartenstein J., Mannhardt K., e.a // *Eur. Pat.* 173933. (1986); Satzinger G., Hartenstein J., Mannhardt K., e.a. // *Ger. Pat.* 3602655 (1987); Kleinschroth J., Mannhardt K., Wagner B., Weinheimer G. // *Ger. Pat.* 3609795 (1987)
186. Kleinschroth J., Satzinger G., Mannhardt K., e.a. // *Ger. Pat.* 3438350 (1986).
187. Доценко В.В., Кривоколисцо С.Г., Дяченко В.Д., Шаранін Ю.О. // XVII Укр. конф. з орг. хімії. Тези доп. Ч. 1. С. 155. — Харків, 1995.
188. Hurvois J.P., Talles A. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1992. 129. № 4. P. 406.
189. Десенко С.М., Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Папонов Б.В., Комыхов С.А. // *Химия гетероцикл. соед.* 1993. N 10. С. 1433.; Десенко С.М., Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Комыхов С.А., Папонов Б. В., Ковалевский А.Ю., Шишкин О.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1996. N 2. С. 240.
190. Bodor N., Pearlman R. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1978. 100. N 16. P. 4946.
191. Краузе А.А., Лиспиныш Э.Э., Пелчер Ю.Э., Калме З.А., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1987. N 1. С. 75.

192. Краузе А.А., Лиспиньш Э.Э., Пелчер Ю.Э., Дубур Г.Я. // *Химия гетероцикл. соед.* 1987. N 4. С. 563.
193. Shwarz M., Trska P., Kuthan J. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1989. **54**. N 10. P. 1854.
194. Van der Stoel R.E., Van der Plas H.C. // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1978. **97**. N. 4. P. 116.; Van der Stoel R.E., Van der Plas H.C. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* N 5 P. 1288.
195. Weis A.L. // *Tetrah. Lett.* 1982. **23**. N 4. P. 449.
196. Weis A.L., Frolow F. // *Heterocycles.* 1982. **19**. N 3. P. 493.
197. Weis A.L., Porat Z., Luz Z. // *J. Am. Chem. Soc.* 1984. **106**. N. 26. P. 8021.
198. Kashima C., Shimuzu M., Omote J. // *Tetrah. Lett.* 1985. **26**. N 41. P. 5057.; Cho H., Hamamoto Y., Shima K., Taira Z. // *Tetrahedron.* 1986. **42**. N 23. P. 6429.; Cho H., Iwashita T., Ueda M., e.a // *J. Am. Chem. Soc.* 1988. **110**. N 14. P. 4832.
199. Weis A.L., Vishkautsan R. // *Heterocycles.* 1982. **23**. N 5. P. 1077.
200. Десенко С.М., Орлов В.Д., Шишкин О.В., Барыкин К.Э., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1993. N 10. С. 1253.
201. Десенко С.М., Орлов В.Д., Гетманский Н. В., Комыхов С.А // *Химия гетероцикл. соед.* 1993. N 10. С. 1353.
202. Десенко С.М., Орлов В.Д., Бескоровайный И.И., Успенский Б.В. // *Докл. Акад. Наук УССР. Сер. Б.* 1989. N 3. С. 38.
203. Десенко С.М., Орлов В.Д., Бескоровайный И.И. // *Химия гетероцикл. соед.* 1991. N 2. С. 245.
204. Десенко С.М., Орлов В.Д., Гетманский Н. В., Комыхов С.А // *Химия гетероцикл. соед.* 1994. N . С. 1353.
205. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Шишкин О.В., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1992. N 7. С. 933.
206. Десенко С.М., Орлов В.Д., Рындина Н.Е., Попов В.И., Ягупольский Л.М. // *Докл. Акад. Наук УССР. Сер. Б.* 1993. N 8. С. 122.
207. Десенко С.М., Орлов В.Д. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. N 7. С.1000.
208. Ekeley J., Wells P. // *Ber.* 1905. **38**. N 2. S. 2259.
209. Ried W., Stahlhofen P. // *Chem. Ber.* 1957. **90**. S. 815.
210. Мушкало Л.К. // *Хім. збірник КДУ.* 1957. N 8. С. 133.
211. Железняков Л., Бижев А. // *Годишник на висшия химико-технологич. ин-т. София.* 1972. **20**. Кн. 1. С. 851.
212. Nawojski A., Nawrocka W. // *Rozniki Chem.* 1977. **51**. N 11. P. 2117.
213. Яременко Ф.Г., Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф. // *Химия гетероцикл. соед.* 1979. N 6. С. 848.
214. Колос Н.Н. // *Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков.* 1982. 177 с.
215. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Яременко Ф.Г., Лаврушин В.Ф. // *Химия гетероцикл. соед.* 1980. N 5. С. 697.; Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф. // *Химия гетероцикл. соед.* 1980. N 5. С. 697.
216. Орлов В.Д., Кирого Х., Колос Н.Н. // *Химия гетероцикл. соед.* 1987. N 3. С. 363.

217. Орлов В.Д., Кироба Х., Марруто А. Колос Н.Н., Иксанова С.В. // Химия гетероцикл. соед. 1980. N 11. С. 1563.
218. Орлов В.Д., Папиашвили И.З., Повстаной М.В., Идзиковский В.А., Цыгулева О.М. // Химия гетероцикл. соед. 1983. N 12. С. 1638.
219. Десенко С.М., Орлов В.Д., Гапоник П.Н., Каравай В.П. // Химия гетероцикл. соед. 1990. N 11. С. 1533.
220. Десенко С.М. // Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков. 1986. 169 с.
221. Орлов В.Д., Папиашвили И.З., Григоров П.А. // Химия гетероцикл. соед. 1985. N 2. С. 241.
222. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Яременко Ф.Г., Воробьева Н.Н., Шишкин О.В., Стручков Ю.Т., Ивков С.М. // Химия гетероцикл. соед. 1995. N 7. С. 950.
223. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Туэни М., Юрьева Е.Ю., Ивков С.М. // Химия гетероцикл. соед. 1992. N 7. С. 947.; Колос Н.Н., Шишкин О.В., Орлов В.Д., Стручков Ю.Т. // Химия гетероцикл. соед. 1995. N 5. С. 551.
224. Reddi P.S., Patham C.V., Rao S.N.V. // Indian J. Chem. 1972. 10. P. 982.
225. Herbert J., Suschitky H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1974. N 23. P. 2657.
226. Орлов В.Д., Десенко С.М., Колос Н.Н. // Химия гетероцикл. соед. 1984. N 1. С. 147.; Орлов В.Д., Десенко С.М. // Химия гетероцикл. соед. 1985. N 12. С. 1673.; Орлов В.Д., Десенко С.М., Кироба Х. // Химия гетероцикл. соед. 1987. N 3. С. 370.
227. Begland R.W., Harter D.R., Jones F.N., e.a. // J. Org. Chem. 1974. 39. P. 2341.
228. Кери Ф., Сандберг Р. // Углубленный курс органической химии / Пер. с англ. В двух книгах / Под ред. В.М. Потапова. Книга вторая. Реакции и синтезы. — М.: Химия. 1981. С. 45.
229. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Десенко С.М., Лаврушин В.Ф. // Химия гетероцикл. соед. 1982. N 6. С. 830.
230. Орлов В.Д., Десенко С.М., Пивненко Н.С. // Химия гетероцикл. соед. 1987. N 4. С. 523.
231. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Золотарев Б.М. // Химия гетероцикл. соед. 1983. N 3. С. 390.
232. Bartrop J.A., Richards C.G., Russel D.M., Ryback G. // J. Chem. Soc. 1959. N 3. P. 1132.
233. Орлов В.Д., Десенко С.М., Кругленко В.П., Гнидец В.П., Клюев Н.А., Повстаной М.В. // Химия гетероцикл. соед. 1986. N 8. С. 1136.
234. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Папонов Б.В. и др. // Химия гетероцикл. соед. В печати.
235. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Чебанов В.А. и др. // Химия гетероцикл. соед. 1996. N 7. С. 978. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Чебанов В.А. // Химия гетероцикл. соед. В печати.
236. Колос Н.Н., Папонов Б.В. Частное сообщение.
237. Шевчук М.И., Толочко А.Ф., Домбровский А.В. // Журн. орг. химии. 1970. 6. N 5. С. 1108.

238. Bindra A., Le Goff E. // *Tetrah. Lett.* 1974. N 16. P. 1523.
239. Trattner R.B., Perlmutter H.D. // *J. Heterocycl. Chem.* 1974. **11**. N 1. P. 89.
240. Perlmutter H.D., Trattner R.B. // *J. Heterocycl. Chem.* 1974. **11**. N 5. P. 847.
241. Bass R.G., Crichton D.D., Mets H.K., Johnson A.F. // *Tetrah. Lett.* 1974. **15**. N 25. P. 2073.
242. Орлов В.Д., Десенко С.М., Инсуасти Б., Потехин Ю.Т., Стручков Ю.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 1987. N 4. С. 523.
243. Орлов В.Д., Десенко С.М., Инсуасти Б. // *Химия гетероцикл. соед.* 1986. N 5. С. 656.
244. Wawzonek S. // *J. Org. Chem.* 1976. **46**. N 20. P. 310.
245. El-Haussy S.S., Khalil A.G.M., e.a. // *J. Chem. Res. Syn.* 1977. N 7. P. 232.
246. Кузьменко В.В., Кузьменко Т.А., Пожарский А.Ф. и др. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. N 2. С. 209.
247. Lawson A. // *J. Chem. Soc.* 1956. **21**. P. 307.
248. Грандберг И.И., Крохина Н.Ф. // *Хим. фарм. журн.* 1968. **2**. С. 16.
249. Грандберг И.И., Кличко Г.В. // *Журн. общей химии.* 1962. **32**. С. 1898.
250. Грандберг И.И., Дин Вэй-Пы, Кост А. Н. *Журнал общей химии.* — 1961. **31**. С. 2311.
251. Albiert A. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1987. **40**. P. 129.
252. Rutherland D.R., Tennant G. // *J. Am. Chem. Soc.* 1971. **93**. P. 2156.
253. Stadler D., Anshut V., Regits M., e.a. // *Leibigs Ann. Chem.* 1975. N 12. S. 2159.
254. Kauzen D.W., Peters G.A., Wistrach W.P. // *J. Org. Chem.* 1953. **18**. P. 1610.
255. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. // *Синтетические химико-фармацевтические препараты.* — М.: "Медицина". 1971. С. 175.
256. Kozlowsky K., Kucybala Z., Gaza J., Gogalin R. // *Pol. Pat.* 126.718 (1984).
257. Sitte A., Wessel R., Paul H. // *Monatsh. Chem.* 1975. **106**. N 6. P. 1291.
258. Cason J. (ed). // *Organic Synthesis* 1957. **37**. P. 15.
259. Кример М.З., Макаев Ф.З., Стынгач Е.П. и др. // *Химия гетероцикл. соед.* 1996. N 9. С. 1209.
260. Гаюник П.Н., Каравай В.П. // *Химия гетероцикл. соед.* 1984. N 12. С. 1683.